

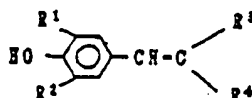


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

| | | |
|--|--|--|
| (51) 国際特許分類 C07C 121/75, 120/00 C07D 207/38, 231/36, 277/36 C07D 307/32, A61K 7/42 A61K 31/275, 31/34, 31/425 C09K 3/00, C12N 9/99 | A1 | (11) 国際公開番号 WO 88/ 07035 (43) 国際公開日 1988年9月22日 (22.09.88) |
| (21) 国際出願番号 (22) 国際出願日 (31) 優先権主張番号 (32) 優先日 (33) 優先権主張国 (71) 出願人 (米国の法律に準拠して) 成興化学工業株式会社 (KANEKA FUCHI KAGAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA) (JP/JP) 〒530 大阪市北区中之島三丁目2番4号 Osaka, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国の法律に準拠して) 白石圭典 (SHIRAIISHI, Tetsuya) (JP/JP) 〒675 兵庫県高砂市高砂3丁目2番14号 Hyogo, (JP) 亀山善司 (KAMEYAMA, Keiji) (JP/JP) 〒675-01 兵庫県高砂市高砂一色町2-35 Hyogo, (JP) 宮本明史 (Miyamoto, Takeshi) (JP/JP) 〒675 兵庫県高砂市高砂川町平野310-7 (キョウス302号) Hyogo, (JP) 今井直博 (IMAI, Naohiro) (JP/JP) 〒675 兵庫県高砂市高砂川町平野951-9 Hyogo, (JP) | 池田善典 (SHIMADA, Yoshio) (JP/JP) 〒675 兵庫県高砂市高砂川町高砂32102 Hyogo, (JP) 石木 金 (ISHIKI, Yutaka) (JP/JP) 〒671-01 兵庫県高砂市高砂町925-9 Hyogo, (JP) 堀江和典 (HOSOE, Kazunori) (JP/JP) 〒676 兵庫県高砂市高砂町3-8-5 Hyogo, (JP) 河原島 司 (KAWATSU, Masaji) (JP/JP) 〒676 兵庫県高砂市高砂町高砂町2-63 Hyogo, (JP) 勝見和男 (KATSUMI, Ikuo) (JP/JP) 〒655 兵庫県神戸市東灘区平島4-22-31 Hyogo, (JP) 日高隆雄 (HIDAKA, Takayoshi) (JP/JP) 〒655 兵庫県神戸市東灘区本多町2丁目21-8 Hyogo, (JP) 渡辺 博 (WATANABE, Kiyoshi) (JP/JP) 〒673 兵庫県高砂市高砂川町高砂15041 Hyogo, (JP) (74) 代理人 片岡士郎 等 (ASAHI, Sohta et al.) 〒540 大阪市中央区東区南2丁目57番地 NSビル Osaka, (JP) (5) 代理人 BE (米国特許), GB (英国特許), DE (独逸特許), FR (フランス特許), CH (スイス特許), IT (イタリア特許), JP, NL (オランダ特許), SE (スウェーデン特許), US. 添付公開書類 | |

(54) Title: HYDROXYSTYRENE DERIVATIVES

(54) 発明の名称 ヒドロキシステレン誘導体



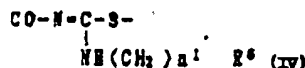
(I)



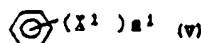
(II)



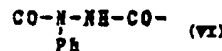
(III)



(IV)



(V)



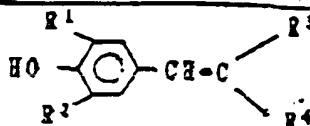
(VI)

(57) Abstract


the invention is related to hydroxystyrene derivatives and salts thereof represented by general formula (I) (wherein R³ and R⁴ are bound to each other to form -CONH-CS-S-, (II), (III) or (IV) (wherein R⁶ is (V) (wherein X¹ is H, halogen, methyl, ethyl, R⁷O- (wherein R⁷ is methyl or ethyl), nitro, aminosulfonyl, or amino and m¹ is 1 or 2), pyridyl, furyl or thienyl and n¹ is an integer of 0 to 3) when R¹ and R² each represents phenyl, benzyl or phenethyl or when R¹ represents R⁵O- (wherein R⁵ is H, C₁-C₃, alkyl or benzyl) and R² represents benzyl or PhSCH₂; R³ represents cyano and R⁴ represents carbamoyl or they may be bound to each other to form -CO-Y-CH₂CH₂- (wherein Y is O or -NH) or (VI) when R¹ and R² each represents phenyl, benzyl or phenethyl or R¹ represents R⁵O- (wherein R⁵ is as defined above) and R² represents benzyl; or R³ and R⁴ are bound to each other to form (IV) (wherein n¹ and R⁶ are as defined above) when R¹ and R² each represents C₁-C₃, alkyl). They are useful as effective ingredients of anti-allergic agents, 5-lipoxygenase inhibitors, antibacterial agents, tyrosine kinase inhibitors, UV absorbers, and reverse transcriptase inhibitors, and are also useful as intermediates for many organic compounds.


(57) 要約


式 (I) :



(I)

(R^1 、 R^2 : フェニル基、ベンジル基もしくはフェネチル基か、または R^1 : R^2 O- (R^3 : H、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル基またはベンジル基)、 R^2 : ベンジル基または $PhSCH_2$ 基のときは、 R^3 と R^4 とはたがいに結合して $-CONH-CS-S-$ 、 $-CONH$ 、

$-CONH$  SO_2- または $-CO-N-C-S-$ (R^5 : $NH(CH_2)_{n^1} R^6$)

 (X^1) $_{n^1}$ (X^1 : H、ハロゲン、メチル基、エチル基、 R^7 O- (R^7 : メチル基またはエチル基)、ニトロ基、アミノスルホニル基またはアミノ基、 n^1 : 1 または 2)、ピリジル基、フリル基またはチエニル基、 n^1 : 0 ~ 3 の整数) ; R^1 、 R^2 : フェニル基、ベンジル基またはフェネチル基か、または R^1 : R^2 O- (R^3 : 前記と同じ)、 R^2 : ベンジル基のときは、 R^3 : シアノ基、 R^4 : カルバモイル基、または R^3 と R^4 とはたがいに結合して $-CO-Y-CH_2CH_2-$ (Y : O または $-NH-$) または $-CO-Y-NH-CO-$; R^1 、 R^2 : $C_1 \sim C_3$ のアルキル基のときは、 R^3 と R^4 とはたがいに結合して

$-CO-Y-C-S-$ (n^1 、 R^6 : 前記と同じ) 及 $YH(CH_2)_{n^1} R^6$

わされるヒドロキシステレン誘導体またはその塩であって、抗アレルギー剤、5-リボキシゲナーゼ阻害剤、抗菌剤、チロシンキナーゼ阻害剤、紫外線吸収剤および逆転写酵素阻害剤の有効成分として有用であり、また多くの有機化合物の中固体としても有用な化合物である。

情報としての用途のみ

PCIに基づいて公衆される国際出願のパンフレット第1頁にPCI記号を決定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BR ブラジル
CA カナダ
CH スイス
CN カメルーン
DE ドイツ
DK デンマーク
FI フィンランド

FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
HU ハンガリー
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ
MG マダガスカル
NL マリール

NO ノーリタニア
NZ ニュージーランド
OL オランダ
OR ノルウェー
RU ルーマニア
SD スーダン
SE スウェーデン
SI セネガル
SO ソマリア
TD チャド
TG トーゴ
TN アルジェリア

(1)

明 細 書

ヒドロキシスチレン誘導体

技術分野

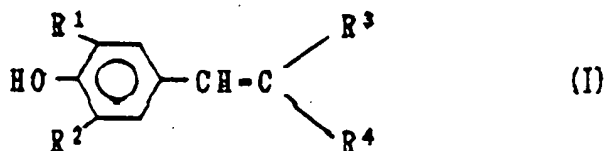
本発明は、抗アレルギー作用、5-リボキシゲナーゼ阻
害作用、抗菌作用、チロシンキナーゼ阻害作用、紫外線
吸収作用および逆転写酵素阻害作用を有し、また多くの
有機化合物の中間体として有用な新規化合物であるヒド
ロキシスチレン誘導体またはその塩、ならびにこれを有
効成分とする抗アレルギー剤、5-リボキシゲナーゼ阻害
剤、抗菌剤、チロシンキナーゼ阻害剤、紫外線吸収剤お
よび逆転写酵素阻害剤に関する。

背景技術

本発明による化合物は文献未記載の新規化合物であり、
本発明者らにより初めて合成されたものである。

発明の開示

本発明者らは、本発明の新規ヒドロキシスチレン誘導
体が多く有機化合物の中間体として有用であり、かつ
それ自体抗アレルギー作用、5-リボキシゲナーゼ阻害作
用、抗菌作用、チロシンキナーゼ阻害作用、紫外線吸
収作用および逆転写酵素阻害作用を有することを見出し、
本発明を完成した。すなわち、本発明は一般式(I)：



(2)

(式中、 R^1 および R^2 が同一または相異なるフェニル基、ベンジル基またはフェネチル基を示すか、または

R^1 が R^5 O- (式中、 R^5 は水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基またはベンジル基を示す) で表わされる基を示し R^2 がベンジル基または PhSCH_2 基 (Ph はフェニル基を示す、以下同様) を示すときは、 R^3 と R^4 とはたがいに結合して $-\text{CONH}-\text{CS}-\text{S}-$ 、
 $-\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-$ 、
 $-\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-$ または $-\text{CO}-\text{N}-\underset{\text{NH}(\text{CH}_2)_{n^1}}{\text{C}}-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-$ 、
 $\text{NH}(\text{CH}_2)_{n^1} \quad R^6$

(式中、 R^6 は、 $\text{C}_6\text{H}_4(\text{X}^1)_{n^1}$ (式中、 X^1 は水素原子、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、 R^7 O- (式中、 R^7 はメチル基またはエチル基を示す) で表わされるアルコキシ基、ニトロ基、アミノスルホニル基またはアミノ基を示し、 n^1 は 1 または 2 を示す) で表わされる基、ピリジル基、フリル基またはチエニル基を示し、
 n^1 は 0 ~ 3 の整数を示す) で表わされる基を示し；

R^1 および R^2 が同一または相異なるフェニル基、ベンジル基またはフェネチル基を示すか、または R^1 が R^5 O- (式中、 R^5 は前記と同じ) で表わされる基を示し R^2 がベンジル基を示すときは、 R^3 はシアノ基を示し R^4 はカルバモイル基を示すか、または R^3 と R^4 とはたがいに結合して $-\text{CO}-\text{Y}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (式中、 Y は酸素原子または $-\text{NH}-$ を示す) で表わされる基または $-\text{CO}-\text{N}-\underset{\text{Ph}}{\text{NH}}-\text{CO}-$

を示し； R^1 および R^2 が同一または相異なる炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を示すときは、 R^3 と R^4 とはたがいに結合して $-\text{CO}-\text{N}-\underset{\text{NH}(\text{CH}_2)_{n^1}}{\text{C}}-\text{S}-$
 $\text{NH}(\text{CH}_2)_{n^1} \quad R^6$

(3)

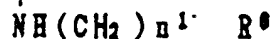
(式中、 n^1 および R^0 は前記と同じ) で表わされる基を示す) で表わされるヒドロキシスチレン誘導体またはその塩に関する。

本発明の一般式(I)で表わされる化合物は塩基または酸と塩を形成することが可能であり、本発明の化合物の塩としては本発明の化合物と塩基または酸から造塩可能な任意のものが対象となる。具体的には、塩基との塩としてたとえば、(1)金属塩、とくにアルカリ金属、アルカリ土類金属、アルミニウムとの塩、(2)アンモニウム塩、(3)アミン塩、とくにメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ヘキサメチレンイミン、アニリン、ピリジンなどとの塩があげられ、酸との塩として(1)無機酸、とくに塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、炭酸などとの塩、(2)有機酸、とくにギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、シユウ酸、酒石酸、マレイン酸、乳酸、安息香酸、アントラニル酸、サリチル酸などのカルボン酸；p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などのスルホン酸；グリシン、メチオニン、リジンなどのアミノ酸などとの塩があげられる。

これらの塩を抗アレルギー剤、5-リボキシゲナーゼ阻害剤、抗菌剤、チロシンキナーゼ阻害剤、紫外線吸収剤または逆転写酵素阻害剤として使用するばあいには薬理的に許容されるものを選ぶべきである。

本発明の化合物の代表例として化合物(1)～(45)を R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 、ならびに R^3 と R^4 とがたがい

に結合して $-CO-N-C-S-$ で表わされる基である



(4)






ときは R^6 および n^1 を用いて第1表に示す。また化合物(1)～(45)の分子式、分子量、融点および元素分析値を第1表に併せて示す。なお化合物(1)～(45)を $^1\text{H-NMR}$ および IR で分析した結果を第2表に示す。

5

〔以下余白〕

(5)



表 1

| 化合物 番号 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | n' | 分子式 | 分子量 | 融点 (°C) | 元素分析 (%) | | | | | |
|-----------|-----------------------------------|--------------------|----------------|---|----------------|----|--|--------|------------|----------|-------|------|------|------|------|
| | | | | | | | | | | C | | H | | N | |
| | | | | | | | | | | 実験値 | 理論値 | 実験値 | 理論値 | 実験値 | 理論値 |
| 1 | Ph | Ph | -CONH-CO-S- | - | - | - | C ₂₂ H ₁₅ NO ₂ S ₂ | 389.50 | 220~222 | 66.18 | 67.84 | 3.95 | 3.88 | 3.81 | 3.60 |
| 2 | PhCH ₂ | PhCH ₂ | -CONH-CO-S- | - | - | - | C ₂₄ H ₁₉ NO ₂ S ₂ | 417.55 | 223~225 | 69.37 | 69.04 | 4.44 | 4.59 | 3.05 | 3.35 |
| 3 | Ph | Ph | -CONH- |  | - | - | C ₂₇ H ₁₉ NO ₂ | 389.48 | 223~225 | 88.49 | 83.27 | 5.03 | 4.92 | 3.89 | 3.80 |
| 4 | PhCH ₂ | PhCH ₂ | -CONH- |  | - | - | C ₂₉ H ₂₃ NO ₂ | 417.48 | 179~181 | 83.36 | 83.48 | 5.80 | 5.55 | 3.54 | 3.36 |
| 5 | PhCH ₂ | PhCH ₂ | -CONH- |  | - | - | C ₂₈ H ₂₃ NO ₄ S | 481.57 | 208~209 | 72.86 | 72.38 | 4.77 | 4.81 | 3.18 | 2.91 |
| 6 | C ₂ H ₅ O | PhSCH ₂ | -CONH-CO-S- | - | - | - | C ₁₈ H ₁₇ NO ₂ S ₂ | 403.54 | 190~191 | 58.37 | 58.55 | 4.44 | 4.25 | 3.58 | 3.47 |
| 7 | HO | PhSCH ₂ | -CONH-CO-S- | - | - | - | C ₁₇ H ₁₅ NO ₂ S ₂ | 375.48 | 189~192 | 64.82 | 64.38 | 3.81 | 3.49 | 3.55 | 3.73 |
| 8 | PhCH ₂ O | PhSCH ₂ | -CONH-CO-S- | - | - | - | C ₂₄ H ₁₉ NO ₂ S ₂ | 465.61 | 181~188 | 62.08 | 61.91 | 3.99 | 4.11 | 2.65 | 3.01 |
| 9 | m-C ₄ H ₉ O | PhSCH ₂ | -CONH-CO-S- | - | - | - | C ₂₁ H ₂₁ NO ₂ S ₂ | 431.60 | 189~190 | 58.08 | 58.44 | 5.02 | 4.90 | 3.88 | 3.23 |
| 10 | n-C ₄ H ₉ O | PhCH ₂ | -CONH-CO-S- | - | - | - | C ₂₁ H ₂₁ NO ₂ S ₂ | 399.53 | 210~212 | 68.37 | 68.18 | 5.18 | 5.30 | 3.75 | 3.51 |
| 11 | HO | PhSCH ₂ | -CONH- |  | - | - | C ₂₂ H ₁₇ NO ₂ S | 375.45 | 190~191 | 70.68 | 70.39 | 4.68 | 4.57 | 3.89 | 3.73 |
| 12 | PhCH ₂ O | PhSCH ₂ | -CONH- |  | - | - | C ₂₃ H ₂₃ NO ₂ S | 465.67 | 155~158 | 74.56 | 74.82 | 6.18 | 4.98 | 3.87 | 3.01 |

(次頁へ続く)






(6)

(前頁より続く)

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-------------------------------------|-------------------|--|---|----|---|---|--------|---------|-------|-------|------|------|------|------|
| 13 | CH ₃ O | PhCH ₂ | -CONH- |  | - | - | C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₂ | 857.88 | 228~231 | 77.80 | 77.80 | 5.59 | 5.86 | 4.85 | 8.92 |
| 14 | n-C ₁₀ H ₂₀ O | PhCH ₂ | -CONH- |  | - | - | C ₂₈ H ₂₅ N ₂ O ₂ | 899.49 | 185~188 | 78.42 | 78.17 | 8.12 | 8.91 | 8.82 | 8.51 |
| 15 | Ph | Ph | CN, CONH ₂ | - | - | - | C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₂ | 840.88 | 179~181 | 77.81 | 77.83 | 4.71 | 4.74 | 8.51 | 8.23 |
| 16 | PhCH ₂ | PhCH ₂ | CN, CONH ₂ | - | - | - | C ₂₄ H ₁₈ N ₂ O ₂ | 888.42 | 158~159 | 78.01 | 78.24 | 8.81 | 5.47 | 7.98 | 7.80 |
| 17 | PhCH ₂ | PhCH ₂ | -COOCH ₂ CH ₂ - | - | - | - | C ₂₅ H ₂₂ O ₂ | 878.46 | 187~188 | 80.92 | 81.05 | 5.87 | 5.99 | - | - |
| 18 | PhCH ₂ | PhCH ₂ | -CONHCH ₂ CH ₂ - | - | - | - | C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₂ | 889.46 | 187~189 | 81.45 | 81.26 | 8.48 | 8.28 | 8.59 | 8.79 |
| 19 | Ph | Ph | -CON- Ph | - | - | - | C ₂₈ H ₂₀ N ₂ O ₂ | 882.48 | 231~232 | 77.43 | 77.76 | 4.49 | 4.65 | 8.61 | 8.48 |
| 20 | PhCH ₂ | PhCH ₂ | -CON- Ph | - | - | - | C ₂₈ H ₂₄ N ₂ O ₂ | 880.51 | 202~203 | 78.18 | 78.24 | 8.18 | 5.25 | 8.32 | 8.08 |
| 21 | C ₁₀ H ₁₈ O | PhCH ₂ | CN, CONH ₂ | - | - | - | C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ | 822.85 | 178~179 | 70.56 | 70.80 | 5.47 | 5.88 | 8.80 | 8.69 |
| 22 | CH ₃ O | PhCH ₂ | CN, CONH ₂ | - | - | - | C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ | 808.32 | 208~209 | 70.02 | 70.12 | 5.45 | 5.23 | 9.21 | 9.08 |
| 23 | HO | PhCH ₂ | CN, CONH ₂ | - | - | - | C ₂₇ H ₂₀ N ₂ O ₂ | 884.30 | 206~208 | 69.92 | 68.86 | 4.98 | 4.80 | 9.31 | 8.52 |
| 24 | HO | PhCH ₂ | -CON- Ph | - | - | - | C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ | 886.41 | 252~255 | 71.25 | 71.49 | 4.57 | 4.78 | 7.59 | 7.25 |
| 25 | Ph | Ph | -CO-N-O-S- Ph(CH ₂) _n R ^c | - | Ph | 1 | C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ S | 482.57 | 257~258 | 75.18 | 75.81 | 4.53 | 4.89 | 5.78 | 6.08 |
| 26 | PhCH ₂ | PhCH ₂ | -CO-N-O-S- Ph(CH ₂) _n R ^c | - | Ph | 1 | C ₃₁ H ₂₅ N ₂ O ₂ S | 498.83 | 248~249 | 76.87 | 76.90 | 5.21 | 5.84 | 5.99 | 5.71 |

(次頁へ続く)

















(前頁より続く)

| | | | | | | | | | | | | | | |
|----|------------------------------------|----------------------------------|---|---|---|--|--------|-----------|-------|-------|------|------|------|------|
| 27 | H ₂ O | PhSCH ₃ | -O ₂ -H-C-S- NH(CH ₂) _n R ⁶ |  | 1 | C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₄ S ₂ | 488.62 | 244 ~ 246 | 60.54 | 60.27 | 4.27 | 4.14 | 6.02 | 6.99 |
| 28 | C ₁₂ H ₅ O | PhSCH ₃ | -O ₂ -H-C-S- NH(CH ₂) _n R ⁶ | Ph | 1 | C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₃ S ₂ | 478.62 | 194 ~ 196 | 65.18 | 65.52 | 5.01 | 5.08 | 5.59 | 5.98 |
| 29 | n-C ₁₂ H ₅ O | PhSCH ₃ | -O ₂ -H-C-S- NH(CH ₂) _n R ⁶ | Ph | 1 | C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₃ S ₂ | 504.67 | 175 ~ 176 | 66.37 | 66.85 | 5.63 | 5.59 | 5.34 | 6.55 |
| 30 | n-C ₁₂ H ₅ O | PhCH ₂ | -O ₂ -H-C-S- NH(CH ₂) _n R ⁶ | Ph | 1 | C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₃ S | 472.61 | 144 ~ 145 | 71.41 | 71.17 | 6.08 | 6.97 | 5.86 | 5.99 |
| 31 | PhCH ₂ O | PhSCH ₃ | -O ₂ -H-C-S- NH(CH ₂) _n R ⁶ |  | 1 | C ₂₈ H ₂₄ N ₂ O ₃ S ₂ | 544.71 | 152 ~ 153 | 64.28 | 68.95 | 4.57 | 4.44 | 4.95 | 5.14 |
| 32 | 1-C ₁₂ H ₇ | 1-C ₁₂ H ₇ | -O ₂ -H-C-S- NH(CH ₂) _n R ⁶ | Ph | 0 | C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₂ S | 380.59 | 218 ~ 219 | 69.81 | 69.45 | 6.86 | 6.86 | 7.08 | 7.36 |
| 33 | 1-C ₁₂ H ₇ | 1-C ₁₂ H ₇ | -O ₂ -H-C-S- NH(CH ₂) _n R ⁶ | Ph | 1 | C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₂ S | 394.59 | 189 ~ 190 | 70.18 | 70.03 | 6.68 | 6.84 | 7.27 | 7.10 |
| 34 | 1-C ₁₂ H ₇ | 1-C ₁₂ H ₇ | -O ₂ -H-C-S- NH(CH ₂) _n R ⁶ | Ph | 2 | C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ S | 408.56 | 144 ~ 146 | 70.48 | 70.59 | 7.02 | 6.91 | 7.08 | 8.86 |
| 35 | 1-C ₁₂ H ₇ | 1-C ₁₂ H ₇ | -O ₂ -H-C-S- NH(CH ₂) _n R ⁶ |  | 1 | C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₂ SF | 412.52 | 172 ~ 175 | 68.76 | 68.98 | 8.24 | 8.11 | 8.96 | 8.79 |
| 36 | 1-C ₁₂ H ₇ | 1-C ₁₂ H ₇ | -O ₂ -H-C-S- NH(CH ₂) _n R ⁶ |  | 1 | C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₂ SCl | 428.97 | 184 ~ 186 | 64.58 | 64.40 | 5.96 | 5.87 | 8.37 | 8.58 |
| 37 | 1-C ₁₂ H ₇ | 1-C ₁₂ H ₇ | -O ₂ -H-C-S- NH(CH ₂) _n R ⁶ |  | 1 | C ₂₈ H ₂₄ N ₂ O ₂ SCl ₂ | 488.41 | 140 (分解) | 59.37 | 59.61 | 5.48 | 5.22 | 5.93 | 6.06 |

(次頁へ続く)

(8)

(前頁より続く)

| | | | | | | | | | | | | | | |
|----|----------------------------------|----------------------------------|---|---|---|---|--------|----------|-------|-------|------|------|-------|-------|
| 38 | 1-C ₁₀ H ₇ | 1-C ₁₀ H ₇ |  |  | 1 | C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₂ S | 424.55 | 169~174 | 67.52 | 67.99 | 6.39 | 6.65 | 7.09 | 9.05 |
| 39 | 1-C ₁₀ H ₇ | 1-C ₁₀ H ₇ |  |  | 1 | C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₂ S | 404.55 | 155~157 | 70.00 | 70.58 | 6.39 | 6.91 | 6.47 | 8.89 |
| 40 | 1-C ₁₀ H ₇ | 1-C ₁₀ H ₇ |  |  | 1 | C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₂ S | 439.53 | 128~131 | 62.92 | 62.80 | 5.91 | 5.72 | 9.91 | 9.56 |
| 41 | 1-C ₁₀ H ₇ | 1-C ₁₀ H ₇ |  |  | 1 | C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₂ S | 476.00 | 165~169 | 55.72 | 55.84 | 5.36 | 5.76 | 8.68 | 8.86 |
| 42 | 1-C ₁₀ H ₇ | 1-C ₁₀ H ₇ |  |  | 1 | C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₂ S | 488.55 | 160 (分解) | 67.63 | 67.48 | 6.58 | 8.65 | 10.57 | 10.26 |
| 43 | 1-C ₁₀ H ₇ | 1-C ₁₀ H ₇ |  |  | 1 | C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₂ S | 504.48 | 175~180 | 55.98 | 65.91 | 6.37 | 6.29 | 7.41 | 7.29 |
| 44 | 1-C ₁₀ H ₇ | 1-C ₁₀ H ₇ |  |  | 1 | C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₂ S | 488.55 | 166~168 | 63.91 | 62.89 | 5.16 | 5.04 | 8.71 | 7.00 |
| 45 | 1-C ₁₀ H ₇ | 1-C ₁₀ H ₇ |  |  | 1 | C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₂ S | 505.92 | 119~113 | 60.59 | 65.92 | 6.49 | 6.97 | 16.89 | 16.63 |

(9)
第 2 表

| 化合物 番 号 | $^1\text{H-NMR}$ スペクトル δ (ppm) | I R スペクトル (cm^{-1}) |
|------------|--|--|
| 1 | CDCl_3 / $\text{DMSO}-d_6$ = 1/1; 7.3~7.7(13H, m)、 9.01(1H, br)、13.4(1H, br) | KBr; 3540、3150、3050、 1700、1590 |
| 2 | CDCl_3 / $\text{DMSO}-d_6$ = 1/1; 4.03(4H, s)、7.0~7.4 (13H, m)、9.27(1H, br)、13.55(1H, br) | KBr; 3330、3300、1680、 1570 |
| 3 | CDCl_3 / $\text{DMSO}-d_6$ = 1/1; 6.7~7.8(16H, m)、 8.33(1H, s)、8.6(1H, br)、10.4(1H, br) | KBr; 3550、3180、3050、 1695、1620、1590 |
| 4 | CDCl_3 / $\text{DMSO}-d_6$ = 1/1; 4.05(4H, s)、6.5~7.3 (16H, m) 7.45(1H, s)、9.0(1H, br)、10.2(1H, br) | KBr; 3380、3200、1685、 1585 |
| 5 | CDCl_3 / $\text{DMSO}-d_6$ = 1/1; 3.97(4H, s)、7.1~7.8 (16H, m)、7.75(1H, s)、9.5(1H, br) | KBr; 3450、3200、3060、 1680、1600 |
| 6 | CDCl_3 / $\text{DMSO}-d_6$ = 2/1; 1.40(3H, t)、4.10(2H, q)、4.18(2H, s)、4.70(2H, d)、7.0~7.7(15H, m)、9.1~9.6(1H, br)、9.7~10.0(1H, br) | |
| 7 | CDCl_3 / $\text{DMSO}-d_6$ = 1/1; 4.15(2H, s)、6.9(2H, s)、7.0~8.8(8H, m)、10.0(2H, br) | KBr; 3440、3260、1670、 1575 |
| 8 | CDCl_3 / $\text{DMSO}-d_6$ = 1/1; 4.18(2H, s)、5.18(2H, s)、6.8~7.6(13H, m)、9.7(1H, br) | KBr; 3520、3120、3050、 2850、1675、1570 |
| 9 | CDCl_3 / $\text{DMSO}-d_6$ = 1/1; 0.98(3H, t)、1.2~1.9 (4H, m)、4.05(2H, t)、4.17(2H, s)、8.97(2H, s)、 7.0~7.3(5H, m)、7.42(1H, s)、9.45(1H, br)、 13.4(1H, br) | KBr; 3480、3130、3050、 2850、1675、1570 |
| 10 | CDCl_3 / $\text{DMSO}-d_6$ = 1/1; 0.95(3H, t)、1.3~2.0 (4H, m)、3.93(2H, s)、4.02(2H, t)、6.8~7.4 (7H, m)、7.45(1H, s)、9.28(1H, br) | KBr; 3480、3130、3020、 2950、2850、1685、1570 |
| 11 | CDCl_3 / $\text{DMSO}-d_6$ = 1/1; 4.19(2H, s)、6.7~7.8 (12H, m)、9.3(2H, br)、10.3(1H, br) | KBr; 3420、3180、1705、 1590 |
| 12 | CDCl_3 / $\text{DMSO}-d_6$ = 1/1; 4.22(2H, s)、5.25(2H, s)、6.7~7.7(16H, m)、8.87(1H, d)、9.3(1H, br)、10.3(1H, br) | KBr; 3505、3150、3080、 3050、3020、1670、 1615、1580 |

(次頁へ続く)

(前頁より続く)

(10)

| | | |
|----|--|---|
| 13 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =1/1; 3.97(3H.s)、4.00(2H.s)、6.7 ~ 7.8(1H.m)、8.77(1H.d)、9.2(1H.br)、10.4(1H.dr) | KBr: 3400、3170、3080、1890、1820、1810、1580 |
| 14 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =1/1; 0.94(3H.t)、1.3 ~ 1.9(4H.m)、3.94(2H.s)、4.00(2H.t)、6.5 ~ 7.5(12H.m)、8.9(1H.br)、10.4(1H.br) | KBr: 3180、3130、3080、3020、2950、1885、1610 |
| 15 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =1/1; 7.3 ~ 7.8(12H.m)、7.85(2H.s)、8.15(1H.s)、9.25(1H.s) | KBr: 3500、3475、3300、3200、2205、1710、1580 |
| 16 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =1/1; 4.00(4H.s)、7.1 ~ 7.3(10H.m)、7.4(2H.br)、7.57(2H.s)、7.90(1H.s)、9.5(1H.br) | KBr: 3400、3320、2205、1680、1585 |
| 17 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =1/1; 2.93(2H.t-d)、4.00(4H.s)、4.30(2H.t)、7.0 ~ 7.3(13H.m)、9.0(1H.br) | KBr: 3380、1720、1845、1590 |
| 18 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =1/1; 2.77(2H.m)、3.30(2H.m)、3.97(4H.s)、6.8 ~ 7.5(13H.m)、7.8(1H.br)、8.8(1H.br) | KBr: 3400、3200、2900、1685、1640、1600、1580 |
| 19 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =1/1; 7.0 ~ 8.0(18H.m)、8.48(1H.s)、8.53(1H.s)、9.3(1H.br) | KBr: 3530、3220、3080、1720、1660、1620、1570 |
| 20 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =1/1; 4.00(4H.s)、7.0 ~ 7.9(16H.m)、8.3(1H.s)、8.35(1H.s)、9.8(1H.br) | KBr: 3150、3080、3020、1700、1655、1620、1570 |
| 21 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =1/1; 1.43(3H.t)、3.97(2H.s)、4.12(2H.q)、7.1 ~ 7.3(8H.m)、7.43(2H.br)、7.60(1H.d)、8.00(1H.s)、9.30(1H.br) | KBr: 3520、3380、3170、2205、1885、1575 |
| 22 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =1/1; 3.87(3H.s)、3.93(2H.s)、7.1 ~ 7.3(6H.m)、7.40(2H.br)、7.60(1H.d)、7.98(1H.s)、9.5(1H.br) | KBr: 3500、3370、3170、2200、1665、1570 |
| 23 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =1/1; 3.92(2H.s)、7.08(1H.d)、7.1 ~ 7.3(5H.m)、7.4(2H.br)、7.53(1H.d)、7.87(1H.s)、9.4(2H.br) | KBr: 3440、3310、3250、2210、1860、1590、1570 |
| 24 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =1/1; 3.90(2H.s)、7.1 ~ 7.3(12H.m)、8.38(1H.dd)、9.9(2H.br) | KBr: 3480、3170、1710、1850、1800、1570 |
| 25 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =1/1; 4.75(2H.d)、7.9 ~ 7.7(18H.m)、6.8(1H.br)、9.84(1H.t) | KBr: 3570、3200、2850、1890、1635、1810、1570 |

(次頁へ続く)

(前頁より続く)

(11)

| | | |
|----|---|--|
| 26 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =1/1; 4.00(4H, s)、4.82(2H, d) 7.1~7.3(18H, m) 9.0(1H, br)、9.78(1H, t) | KBr: 8300、3200、3010、2880、1880、1810、1590 1570 |
| 27 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =1/1; 4.13(2H, s)、4.72(2H, s)、8.37(2H, d)、6.90(2H, s)、7.2~7.5(6H, m)、7.57(1H, d)、9.8(3H, br) | KBr: 3550、3180、2800、1880、1620、1580 |
| 28 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =2/1; 1.40(3H, t)、4.10(2H, q)、4.18(2H, s)、4.70(2H, d)、7.03~7.73(15H, m)、9.10~9.80(1H, br)、9.7~10.0(1H, br) | |
| 29 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =1/1; 0.97(3H, t)、1.3~2.0(4H, m)、4.03(2H, t)、4.13(2H, s)、4.72(2H, s)、6.9~7.5(13H, m) | KBr: 3520、3200、3050、2950、2880、1880、1815、1595 |
| 30 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =1/1; 1.02(3H, t)、1.3~1.9(4H, m)、4.03(2H, s)、4.08(2H, t)、4.59(2H, s)、6.88(2H, s)、7.1~7.7(11H, m)、8.0(1H, br) | KBr: 3520、3200、3020、2900、2870、1670、1590 |
| 31 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =1/1; 4.17(2H, s)、4.87(2H, s) 5.17(2H, s)、6.9~7.8(18H, m)、9.8(2H, br) | KBr: 3500、3200、3060、2770、1880、1830、1810、1590 |
| 32 | CDCI ₃ ; 1.30(12H, d)、3.12(2H, m)、7.10(2H, d)、7.41(2H, s)、7.52(1H, br)、7.90(1H, s)、10.21(1H, br) | |
| 33 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =10/1; 1.20(12H, d)、3.30(2H, m)、4.70(2H, s)、7.13(2H, s)、7.30(5H, m)、7.56(1H, s)、9.30~9.80(1H, br) | |
| 34 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =10/1; 1.23(12H, d)、2.98(2H, t)、3.40(2H, m)、3.80(2H, q)、7.20~7.40(7H, m)、7.53(1H, s)、8.40~8.70(1H, br)、9.48(1H, t) | |
| 35 | CDCI ₃ ; 1.23(12H, d)、3.36(2H, m)、4.76(2H, d)、6.88~7.50(8H, m)、7.67(1H, s)、7.90~8.40(1H, br)、9.23~9.88(1H, br) | |
| 36 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =10/1; 1.28(12H, d)、3.36(2H, m)、4.70(2H, s)、7.20(2H, s)、7.33(4H, s)、7.07(1H, s)、8.00~8.40(1H, br)、9.10~9.70(1H, br) | |

(次頁へ続く)

(前頁より続く)

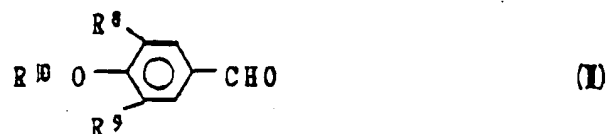
(12)

| | |
|----|--|
| 37 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =10/1; 1.23(12H,d) 、 3.33(2H,m)、 4.70(2H,d) 、 7.20~7.47(5H,m)、 7.87(1H,s)、 7.80~8.20(1H,br) 、 9.20~9.80(1H,br) |
| 38 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =10/1; 1.18(12H,d) 、 3.33(2H,m)、 3.73(3H,s)、 4.70(1H,s)、 6.80(2H,d)、 7.16(2H,s)、 7.30(2H,d)、 7.80(1H,s)、 7.85~8.20(1H,br) 、 9.00~9.80(1H,br) |
| 39 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =10/1; 1.23(12H,d) 、 2.33(3H,s)、 3.38(2H,m)、 4.70(2H,d)、 7.06~7.28(6H,m)、 7.88(1H,s)、 8.0 ~8.3(1H,br)、 9.30(1H,t) |
| 40 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =10/1; 1.23(12H,d) 、 3.36(2H,m)、 4.87(2H,d)、 7.18(2H,s)、 7.50(1H,s)、 7.80(2H,d)、 8.20(2H,d)、 8.2 ~8.8(1H,br)、 9.87(1H,br) |
| 41 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =10/1; 1.23(12H,d)、 3.18(2H,s)、 3.33(2H,m)、 4.80(2H,s) 、 6.96 ~7.90(7H,m) 、 8.0~ 8.4(1H,br) 9.63 ~9.78(1H,m) |
| 42 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =10/1; 1.26(12H,d) 、 3.30(2H,s)、 3.36(2H,m) 、 4.68(2H,d) 、 6.83(2H,d)、 7.06(2H,d) 、 7.20(2H,s) 、 7.56(1H,s)、 8.4~ 8.8(1H,br) 、 9.5~ 9.7(1H,br) |
| 43 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =10/1; 1.27(12H,d) 、 3.36(2H,m)、 4.80(2H,d) 、 6.36(2H,s) 、 7.28(2H,s)、 7.43(1H,s) 、 7.73(1H,s) 、 7.8~8.3(1H,br) 、 9.1~ 9.5(1H,br) |
| 44 | CDCI ₃ / DMSO-d ₆ =10/1; 1.28(12H,d) 、 3.36(2H,m)、 4.98(2H,d) 、 6.9~ 7.3(5H,m)、 7.73(1H,s) 、 7.8~ 8.4(1H,br) 、 9.40(1H,t)、 |
| 45 | CDCI ₃ : 1.23(12H,d)、 3.23(2H,m) 、 4.88(2H,d) 7.08 ~ 7.48(5H,m) 、 7.88(1H,d) 、 7.76(1H,s)、 8.50(1H,d) 、 8.7~ 9.1(1H,br) |

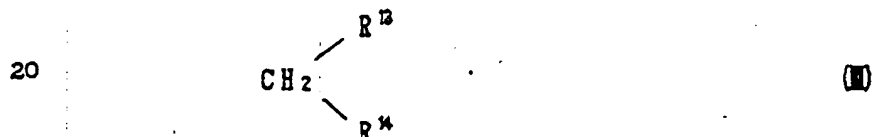
(3)

本発明の一般式(I)で表わされる化合物を合成する方法は、該化合物をうることができる方法であればとくに限定されるものではなく、かかる合成法の具体例としては、たとえばつぎの(a)、(b)および(c)に示す方法があげられる。

5 (a) 本発明の一般式(I)で表わされる化合物は一般式(II)：





(式中、 R^8 および R^9 は同一または相異なる炭素数 1 ~ 3 のアルキル基、フェニル基、ベンジル基またはフェネチル基を示すか、または R^8 は $\text{R}^D \text{O}-$ (式中、 R^D は
10 水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基またはベンジル基を示す) で表わされる基を示し、 R^9 はベンジル基または PhSCH_2 基を示し、および R^D は水素原子、炭素数 1 ~ 3 のアルキル基、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基などのエーテル基を含むアルキル基、ベンジル
15 基、 COR^{12} (式中、 R^{12} は水素原子、または炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を示す) で表わされるアシル基またはトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基などのトリアルキルシリル基を示す) で表わされるペンズアルデヒド類と、一般式(III)：



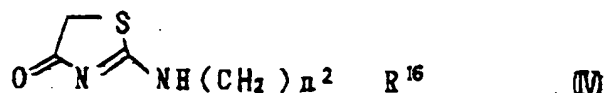
(式中、 R^{13} はシアノ基、 R^{14} はカルバモイル基を示すか、または R^{13} と R^{14} とはたがいに結合して
-CO-Y-CH₂CH₂- (式中、Y は酸素原子または -N(COR¹⁵)-
(式中、 R^{15} は水素原子または炭素数 1 ~ 3 のアルキル


(4)

基を示す)、 $-\text{CO}-\underset{\text{Ph}}{\text{N}}-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{CONH}-\text{CS}-\text{S}-$ 、 $-\text{CONH}$ 

または $-\text{CONH}$  SO_2- を示す) で表わされる化合物、

または一般式 (IV) :



- 5 (式中、 R^{16} は  $(\text{X}^2)_m$ (式中、 X^2 は水素原子、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、 R^{17} O- (式中、 R^{17} はメチル基またはエチル基を示す) で表わされるアルコキシ基、ニトロ基、アミノスルホニル基またはアミノ基を示し、 m は 1 または 2 を示す) で表わされる基、
10 ピリジル基、フリル基またはチエニル基を示し、 n^2 は 0 ~ 3 の整数を示す) で表わされる化合物とを無触媒下で、あるいは酸または塩基を触媒として縮合することにより合成することができる。

- 前記触媒として用いる酸としては、硫酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などのプロトン酸類、
15 三フッ化ホウ素などのルイス酸類をあげることができる。
触媒として用いることができる塩基としては、アンモニアまたはその塩；ピペリジン、ピロリジン、モノエタノールアミン、ピリジン、モルホリン、1,8-アザビスク
20 ロ [5.4.0]ウンデカ-7-エンなどの有機塩基またはその塩；酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどの有機酸アルカリ金属塩；水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物；リチウムジイソプロピルアミドなどのアルカリ金属アミド；ナトリウムメチラート、カリ

(15)

ウムブチラートなどのアルカリ金属アルコラート；水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物などがあげられる。

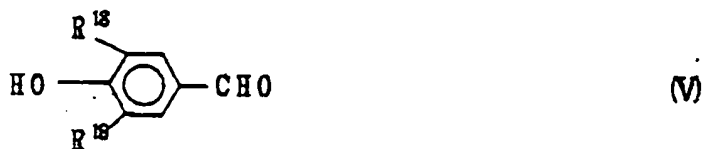
5 なお、無触媒下、または使用した触媒により R^{10} のアルキル基、エーテル基を含むアルキル基、ベンジル基、アシル基またはトリアルキルシリル基が反応生成物内に残っているばあいには、これらを脱離することにより目的物をうることができる。これらの脱離法としては、

10 R^{10} がアルキル基、エーテル基を含むアルキル基であるばあいには、塩化アルミニウム、三臭化ホウ素などのルイス酸類、臭化水素、トリクロロ酢酸などのプロトン酸類を用いる開裂法、あるいはその他のエーテル開裂法などがあげられる。また R^{10} がベンジル基であるばあいには、前述のエーテル開裂法に加えてパラジウム炭素など
15 の貴金属触媒を用いる接触還元法などにより脱離することができる。 R^{10} がアシル基であるばあいには、水酸化ナトリウムなどのアルカリ金属水酸化物、あるいは水酸化バリウムなどのアルカリ土類金属水酸化物などの塩基を用いて加水分解することにより脱離することができる。
20 R^{10} がトリアルキルシリル基であるばあいには、水、メタノール、酸またはフッ素イオンなどにより脱離することができる。また N-アシルラクタムを使用して反応させたばあい、そのアシル基が生成物内に残っているときには水酸化ナトリウムなどのアルカリ金属水酸化物などの
25 塩基を用いて加水分解することにより脱離させ、目的物をうることができる。

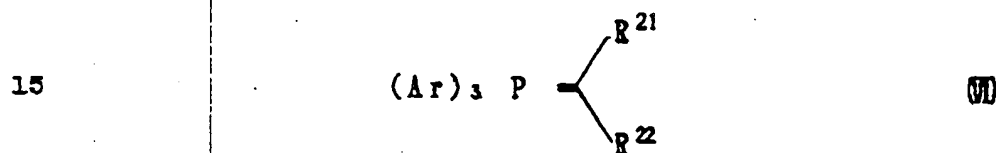
(b) また、本発明の一般式(I)で表わされる化合物は、イスター (O. Ister) らの方法 (ヘルベティカ・キミカ・


(16)


アクタ (Helv. Chim. Acta)、40、1242(1957))、ホーウ
 イー (G.A. Howie) らの方法 (ジャーナル・オブ・メデ
 イシナルケミストリー (J. Med. Chem.)、17、840(1974))、
 ワムホッフ (H. Wamhoff) らの方法 (シンセシス
 5 (Synthesis)、381 (1978))などにしたがって、一般式
 (V) :



(式中、 R^{18} および R^{19} は同一または相異なる炭素数 1
 ~ 3 のアルキル基、フェニル基、ベンジル基またはフェ
 10 ネチル基を示すか、または R^{18} は R^{20} O- (式中、 R^{20} は
 水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基またはベンジル基
 を示す) で表わされる基を示し、 R^{19} はベンジル基また
 は PhSOCH_2 基を示す) で表わされるベンズアルデヒドと、
 一般式 (VI) :



(式中、Ar はアリール基、 R^{21} はシアノ基、 R^{22} はカル
 バモイル基を示すか、または R^{21} と R^{22} はたがいに結合
 して $-\text{CO}-\text{Z}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (式中、Z は酸素原子または $-\text{NH}-$ を
 示す)、 $-\text{CON}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CONH}-\text{CS}-\text{S}-$ 、 $-\text{CONH}-$
 Ph 

20 または $-\text{CONH}-$  $-\text{SO}_2-$ を示す) で表わされるイリド

または一般式 (VII) :

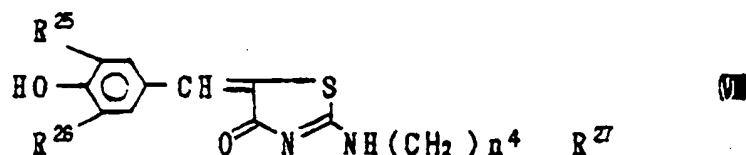
(IV)



(式中、 R^{23} は $\text{C}_6\text{H}_5(\text{X}^3)_{m^3}$ (式中、 X^3 は水素原子、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、 $\text{R}^{24}\text{O}-$ (式中、 R^{24} はメチル基またはエチル基を示す) で表わされるアルコキシ基、ニトロ基、アミノスルホニル基またはアミノ基を示し、 m^3 は 1 または 2 を示す) で表わされる基、ピリジル基、フリル基またはチエニル基を示し、 n^3 は 0 ~ 3 の整数を示す) で表わされるイリドとを反応させることにより合成することができる。

10 なお、本合成法は、いわゆるウィッティヒ反応を用いるものであるが、上記一般式 (V) と反応させるイリドとしては上記の一般式 (IV) や (VI) で表わされる化合物以外にトリブチルホスフィンなどのトリアルキルホスフィン、トリフェニルアルシンなどのトリアリールアルシンから誘導
15 されるイリドも同様に用いることができる。

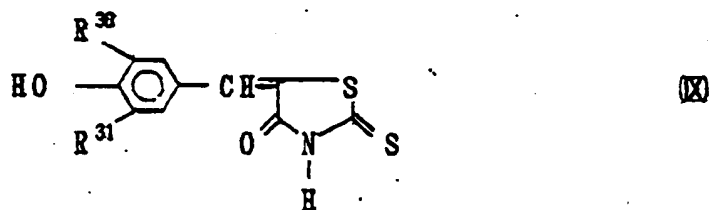
(C) 本発明の化合物の一実施態様である一般式 (VI) :



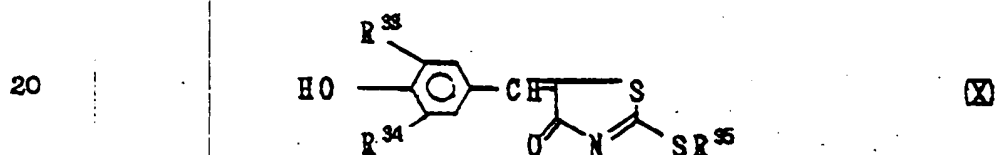
(式中、 R^{25} および R^{26} は同一または相異なる炭素数 1 ~ 3 のアルキル基、フェニル基、ベンジル基、またはフェネチル基を示すか、または R^{25} は $\text{R}^{28}\text{O}-$ (式中、 R^{28} は水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基またはベンジル基を示す) で表わされる基を示し、 R^{26} はベンジル基または PhSCH_2 基を示し、 R^{27} は $\text{C}_6\text{H}_5(\text{X}^4)_{m^4}$ (式中、

(18)

X^4 は水素原子、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、
 $R^{28}O-$ (式中、 R^{28} はメチル基またはエチル基を示す)
 で表わされるアルコキシ基、ニトロ基、アミノスルホ
 ニル基またはアミノ基を示し、 n^4 は1または2を示す)
 5 で表わされる基、ピリジル基、フリル基またはチエニル
 基を示し、 n^4 は0～3の整数を示す) で表わされる化
 合物はオーマー (M.T.OMAR) らの方法 (アクタ・キミカ
 ・アカデミカ・サイエンティアラム・ハンガリカ (Acta.
 Chim. (Budapest))、83、359 (1974) ; インディアン・
 10 ジャーナル・オブ・ケミストリー (Ind. J. Chem.)、
20B、849 (1981)) にしたがって、一般式 (X) :



(式中、 R^{30} および R^{31} は同一または相異なる炭素数 1
 ～3 のアルキル基、フェニル基、ベンジル基またはフェ
 15 ネチル基を示すか、または R^{30} は $R^{32}O-$ (式中、 R^{32} は
 水素原子、炭素数 1～5 のアルキル基またはベンジル基
 を示す) で表わされる基を示し、 R^{31} はベンジル基また
 は $PhSCH_2$ 基を示す) で表わされる化合物か、または一般
 式 (X) :




(式中、 R^{33} および R^{34} は同一または相異なる炭素数 1
 ～3 のアルキル基、フェニル基、ベンジル基またはフェ
 20 ネチル基を示すか、または R^{33} は $R^{35}O-$ (式中、 R^{35} は

(19)

水素原子、炭素数 1～5 のアルキル基またはベンジル基を示す) で表わされる基を示し、 R^{34} はベンジル基または PhSCH_2 基を示し、 R^{35} は炭素数 1～3 のアルキル基を示す) で表わされる化合物と、一般式 (XI) :



(式中、 R^{37} は  $(X^5)_m$ (式中、 X^5 は水素原子、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、 R^{38} O- (式中、 R^{38} はメチル基、エチル基を示す) で表わされるアルコキシル基、ニトロ基、アミノスルホニル基またはアミノ基を示し、 m は 1 または 2 を示す) で表わされる基、
10 ビリジル基、フリル基またはチエニル基を示し、 n は 0～3 の整数を示す) で表わされるアミンとを反応させることにより合成することができる。

本発明の前記一般式 (I) で表わされる新規ヒドロキシスチレン誘導体またはその塩は、多くの有機化合物の中間体として有用であり、また抗アレルギー剤、5-リボキシゲナーゼ阻害剤、抗菌剤、チロシンキナーゼ阻害剤、紫外線吸収剤および逆転写酵素阻害剤として有用である。

したがって前記ヒドロキシスチレン誘導体はその抗アレルギー作用より、抗アレルギー剤などとしての用途が期待できる。5-リボキシゲナーゼ阻害作用より、抗喘息剤、抗炎症剤、乾癬治療剤、腎炎治療剤、心筋梗塞治療剤、心筋梗塞予防剤などとしての用途が期待できる。抗菌作用より、抗菌剤としての用途が期待できる。チロシンキナーゼ阻害作用より、抗喘息剤、抗炎症剤、制癌剤、
25 発癌防止剤、癌転移防止剤、神経用剤などとしての用途

(20)

が期待できる。紫外線吸収作用より、日光紅斑点の防止、有機高分子材料の紫外線による劣化防止などとしての用途が期待できる。また逆転写酵素阻害作用より、ウィルス感染症治療剤としての用途が期待できる。

5 以下、動物実験により前記作用について詳しく述べる。なお、化合物番号は第1表および第2表の化合物番号に対応するものである。

抗アレルギー作用は、受動皮膚アナフィラキシー (passive cutaneous anaphylaxis、以下PCA という) 反応に対する抑制試験、アナフィラキシー性気道反応に対する抑制試験および気道収縮反応に対する抑制試験により明らかにした。

(1) ラット同種PCA 反応に対する抑制作用

抗血清の作製はモタ (I. Mota) の方法 (イムノロジー (Immunology)、7、681(1964))、PCA 反応は丸山らの方法 (日本薬理学会誌、74、179(1978)) に準拠して行なった。

抗血清の作製

生理食塩水に溶解した卵白アルブミン溶液 (2 mg/ml) をウイスター系雄性ラット (体重 200~260g) の両大腿部に 0.5ml / 100g 体重の割合で筋肉内注射し、同時に百日ぜき死菌 (*Bordetella pertussis*、 2×10^{10} 個/ml、千葉県血清研究所) を 1 ml / ラット腹腔内投与した。感作12日後、エーテル麻酔下で腹部後大動脈より採血し、血清を分離して -80℃で保存した。

PCA 反応

ウイスター系雄性ラット (体重 180~210g) を1群4匹として用いた。背部を除毛し、生理食塩水で32倍に

(2)

希釈した抗血清を背部皮内の4ヶ所に0.05 mlずつ注射した。48時間後、生理食塩水に溶解した抗原卵白アルブミン(2 mg/ml)とエバンスブルー(10 mg/ml)との等容量混液を1 mlラット尾静脈内注射し、30分後エーテル
 5 麻酔下で放血致死させ、背部をはく離した。色素漏出した青染円の面積を測定し、対照群と比較して抑制率(%)を下記の式にしたがって求めた。その結果を第3表に示す。

$$\text{抑制率(\%)} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

10 A : 対照群の青染円の面積

B : 被検化合物群の青染円の面積

被検化合物は0.2%ツイーン80を含む2.5%アラビア
 ゴム水溶液に懸濁したものを0.5 ml / 100 g体重の割合
 で抗原注射1時間前に経口投与した。対照群には溶媒の
 15 みを投与した。なお、陽性対照薬のトラニラストは抗原
 注射30分前に経口投与した。第3表により本発明の化合物
 がすぐれたPCA反応抑制作用を示すことがわかる。

[以下余白]

(2)

第 3 表

| 化 合 物 番 号 | 投 与 量 (mg / kg) | 抑 制 率 (%) |
|-------------|-----------------|-----------|
| 2 3 | 1 0 0 | 2 9 |
| 3 2 | 1 0 0 | 2 1 |
| 3 3 | 1 0 0 | 5 0 |
| 3 4 | 1 0 0 | 4 8 |
| 3 5 | 1 0 0 | 4 3 |
| 3 7 | 1 0 0 | 2 1 |
| 3 9 | 1 0 0 | 6 5 |
| 4 1 | 1 0 0 | 2 5 |
| ト ラ ニ ラ ス ト | 3 0 0 | 4 0 |

(2) 能動感作モルモットのアナフィラキシー性気道反応に対する抑制作用

デブリン (John P. Devlin) の方法 (バルモナリー・アンド・アンティアレルジック・ドラッグス

5 (Pulmonary and Antiallergic Drugs) (ジョン・ウィリー・アンド・サンズ John Wiley and Sons) 社 155

(1985)) にしたがって能動感作モルモットを用い、抗原吸入によるアナフィラキシー性ショック死を観察した。

10 体重 250 ~ 350 g の雄性モルモットの腎筋内および腹腔内に生理食塩水に溶解した卵白アルブミン各 100 mg / kg を注射し、3 日後さらに 100 mg / kg を腹腔内投与して追加免疫を行なった。感作動物は 3 ~ 4 週間後に実験に供した。

15 1 群 4 匹以上の感作モルモットを用い、前処置としてヒスタミン依存性反応を抑えるためにピリラミン 1 mg / kg を抗原吸入の 30 分前に皮下注射し、さらに 10 分前にヒ

(23)

スタミン以外による反応を増強するためプロプラノロール 1 mg/kg を皮下注射した。モルモットを容量約 5 l のデシケーターに入れ、0.5% 卵白アルブミン水溶液を超音波式噴霧吸入器（ネブライザー）によってエアロゾル化し、5 分間吸入させた。その後アナフィラキシー性ショック死の有無を観察し、90 分以上生存した動物は防護されたことと判定した。この反応で対照はすべて死亡した。その結果を第 4 表に示す。なお、本発明の化合物、治療用抗喘息薬（トラニラスト、テオフィリン）は、抗原吸入の 30 分前に経口投与した。第 4 表により本発明の化合物がすぐれたアナフィラキシー性気道反応抑制作用を示すことがわかる。

第 4 表

| 化合物番号 | 投与量 (mg/kg) | 防護効果 * |
|--------|-------------|--------|
| 3 5 | 1 0 | 2 / 4 |
| 3 6 | 1 0 0 | 1 / 4 |
| 3 7 | 1 0 0 | 1 / 4 |
| 3 8 | 1 0 0 | 1 / 4 |
| 3 9 | 1 0 0 | 1 / 4 |
| 4 1 | 1 0 | 1 / 4 |
| トラニラスト | 1 0 0 | 0 / 4 |
| テオフィリン | 3 0 | 2 / 4 |
| コントロール | — | 0 / 20 |

*: 生存匹数 / 供試匹数

(3) 能動感作モルモットの気道収縮反応に対する抑制作用

15 オレンジ (Orange) とムーア (Moore) の方法 (ジャーナル・オブ・イムノロジー (J. Immunology), 116、...

392(1976)) にしたがひ、モルモットに生理食塩水に溶解した卵白アルブミン溶液 (2 mg/ml) とフロイント完全アジュバント (ディフコ社製) との等容量混合エマルジョンを 1 ml/匹 腹腔内に注射し感作した。感作 3 ~ 4 週後に抗原抗体反応に基づく気道収縮反応をコンツェット・レスラー (Konzett Rössler) 法 (アーキブ・フィア・エクスペリメンテレ・パソロジー・ウント・ファルマコロジー (Arch. Exp. Path. Pharmac.), 195, 71 (1940)) に準拠して測定した。すなわち、感作モルモット (1 群 5 匹) をウレタン (1.5 g/kg、腹腔内投与) 麻酔下で気管カニューを挿入し人工呼吸をほどこした。さらにガラミン (1 mg/kg、静脈内投与) で自発呼吸を停止させた。0.5% 卵白アルブミン水溶液の 1 分間噴霧吸入 (ネブライザー) により気道収縮反応を惹起させ、このときの気道圧をトランスジューサーを介して記録した。被検化合物は抗原噴霧の 3 分前に頸静脈内投与 (i.v.) した。または 2 時間前に経口投与 (p.o.) した。陽性対照薬として喘息治療薬のテオフィリンを用いた。

薬効評価は、最大気道収縮反応 (%) を算出し、対照群と比較して抑制率 (%) を以下の式にしたがって求めて行なった。その結果を第 5 表に示す。

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

A : 対照群の最大気道収縮反応

B : 被検化合物投与群の最大気道収縮反応

第 5 表により本発明の化合物がすぐれた気道収縮反応抑制作用を示すことがわかる。

(29)

第 5 表

| 化 合 物 番 号 | 投 与 経 路 | 投 与 量 (mg/kg) | 抑 制 率 (%) |
|-----------|---------|---------------|-----------|
| 7 | i.v. | 1 | 2 5 |
| 8 | i.v. | 1 | 4 3 |
| 9 | i.v. | 1 | 2 0 |
| 1 1 | i.v. | 1 | 5 2 |
| 1 1 | p.o. | 3 0 | 2 6 |
| 1 2 | i.v. | 1 | 3 2 |
| 2 6 | i.v. | 1 | 6 8 |
| 3 2 | i.v. | 2 | 2 3 |
| 3 3 | i.v. | 2 | 2 6 |
| 3 7 | i.v. | 1 | 2 1 |
| 3 9 | i.v. | 1 | 5 9 |
| 4 2 | i.v. | 5 | 3 3 |
| 4 3 | i.v. | 5 | 2 1 |
| 4 5 | i.v. | 1 | 4 2 |
| テオフィリン | i.v. | 1 | 3 1 |

本発明の化合物による5-リボキシゲナーゼ阻害作用は
 オチ (K.Ochi) らの5-リボキシゲナーゼ活性測定法 (ジ
 ャーナール・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J.
 Biol.Chem.)、258、5754 (1983)) を参考として測定
 した。

滅菌した2%カゼイン溶液 (pH7) を5 ml / 100 g 体重
 の割合でハートレー系モルモットの腹腔内に注射し、そ
 の15時間後に屠殺し、腹腔浸出細胞を採取した。浸出細
 胞液中に混在した赤血球を0.74%アンモニウムを含む
 10 17mMトリス-塩酸塩 (pH7.4) 液で洗浄除去後、細胞を緩

(20)

衝液 A (130mM NaCl、1 mM EDTA、25mM リン酸ナトリウム、pH 7.4) で洗浄した。洗浄細胞を緩衝液 B (50mM リン酸ナトリウム、1 mM EDTA、0.1%ゼラチン、pH 7.4) に懸濁 (10⁸ 個/ml) し、超音波破壊したのち、10,000
5 × g で 20 分間冷却遠心分離した。さらにその上清を 105,000 × g で 60 分間冷却遠心分離し、細胞質上澄液を酵素源とした。

反応液を 0.2 ml とし、1 mM CaCl₂、1 mM 還元型グルタチオン (GSH)、2 mM ATP 存在下で酵素液と被検化合物とを 30℃ 5 分間ブレインキュベートしたのち、20 μM
10 [1-¹⁴C] アラキドン酸 (0.1 μCi) を加えて 30℃ 5 分間反応させた。なお被検化合物はあらかじめエタノールに溶解し、反応液中のエタノール終濃度が 2% となるようにした。対照群として、エタノールのみを反応液中に
15 加えた。

クロロホルム/メタノール (2/1 : 容量比) 混液 2.5 ml と 40 mM クエン酸 0.8 ml を加え反応を止め、この混液を振盪抽出し、有機溶媒層を N₂ ガス気流下で蒸発乾固させた。一定量のクロロホルム/メタノール (2/1 :
20 容量比) に溶解後、シリカゲルプレート (商品名 : Kiesel gel 60 F254、メルク社製) にスポットし、展開液 (酢酸エチル/水/2,2,4-トリメチルペンタン/酢酸 = 11/10/5/2 (容量比) の有機溶媒層) で生成物を分離した。生成物の放射活性の位置はラジオオートグラ
25 フィにより行ない、5-ヒドロキシ酸 (5-hydroxyeicosatetraenoic acid) (以下、5-HETE という) 相当部分をかき取り、その放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。

(27)

5-HETEの生成量を5-リボキシゲナーゼ阻害活性とし、対照群と比較して阻害率(%)を下記の式にしたがって求めた。

$$\text{阻 害 率 (\%)} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

5

A : 対照群の放射能値

B : 被検化合物群の放射能値

第6表に本発明の化合物の5-リボキシゲナーゼ阻害作用を示す。この結果から本発明による化合物は5-リボキシゲナーゼを強く阻害することがわかる。

10

[以下余白]

(29)

第 6 表

| 化合物 番 号 | * 濃 度 (μ M) | 阻 害 率 (%) | 化合物 番 号 | * 濃 度 (μ M) | 阻 害 率 (%) |
|------------|------------------------|--------------|------------|------------------------|--------------|
| 2 | 10 | 78 | 26 | 1 | 84 |
| 4 | 10 | 85 | 29 | 1 | 88 |
| 7 | 1 | 88 | 30 | 1 | 87 |
| 8 | 1 | 61 | 31 | 1 | 49 |
| 9 | 1 | 91 | 33 | 10 | 82 |
| 10 | 1 | 23 | 35 | 10 | 89 |
| 11 | 1 | 87 | 36 | 10 | 84 |
| 12 | 1 | 84 | 37 | 10 | 89 |
| 13 | 1 | 86 | 38 | 10 | 88 |
| 14 | 1 | 27 | 39 | 10 | 87 |
| 16 | 10 | 28 | 40 | 10 | 87 |
| 20 | 10 | 88 | 41 | 10 | 89 |
| 22 | 10 | 83 | 42 | 10 | 88 |
| 23 | 10 | 85 | 43 | 1 | 53 |
| 24 | 1 | 48 | 45 | 1 | 36 |
| 25 | 1 | 23 | | | |

* : 反応液中の被検化合物の濃度

(20)

本発明の化合物のグラム陽性菌に対する抗菌力は日本化学療法学会標準法（日本化学療法学会誌；第29巻，76頁（1981））に準じた方法により測定した。すなわち、グラム陽性菌については、ミューラーヒントン・ブロス（Mueller Hinton broth）（ディフコ（Difco）社製）
5 培地で培養後、同培地にて菌数を約 10^6 / ml に調製したものを接種用菌液とした。別にミューラーヒントン・アガー（Mueller Hinton Agar）、ディフコ（Difco）社製）培地に、被検化合物を2倍希釈で各濃度になるように加え、寒天平板培地を作製し、これに前記接種用菌液をニ
10 クローム線ループ（内径1 mm 前後）で2 cm 程度画線塗抹した。以上のように各被検菌を塗抹した寒天平板培地を37℃で18～20時間培養し、被検菌の発育を判定した。最小発育阻止濃度（minimal inhibitory concentration、
15 以下MIC という）値は完全に被検菌の発育が阻止された最低濃度をもって決定した。

また、抗酸性菌についてはグリセリン・ブイヨン培地で培養後、同培地にて菌数約 10^6 / ml の接種用菌液を調製し、別に被検化合物を添加したグリセリン・ツアベック寒天平板培地を作製し、これに接種用菌液を画線塗抹
20 した。この抗酸性菌を塗抹した寒天平板培地を37℃で40～42時間培養し、前記と同様にMIC 値を決定した。

その結果、ミクロコツカス・ルチア（*Micrococcus luteus*）IFO 13887、に対し化合物(1)、(2)、(4)、(10)、(15)、
25 (16)、(19)、(20)のMIC 値はそれぞれ $6 \mu\text{g}$ / ml 以下、 $6 \mu\text{g}$ / ml 以下、 $6 \mu\text{g}$ / ml 以下、 $12 \mu\text{g}$ / ml、 $60 \mu\text{g}$ / ml、 $15 \mu\text{g}$ / ml 以下、 $50 \mu\text{g}$ / ml、 $50 \mu\text{g}$ / ml 以下を示し、バチラス・サブチリス（*Bacillus subtilis*）IFO 3134に

(9)

- 対し化合物(1)、(2)、(11)、(15)、(16)、(19)、(20)、(41)のMIC値はそれぞれ $6\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $6\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $6\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $100\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $15\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $100\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $50\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $25\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、スタフィロコッカス・
- 5 アウレウス (*Staphylococcus aureus*) IP0 12732 に対し化合物(1)、(2)、(11)、(15)、(16)、(19)、(20)、(41)のMIC値はそれぞれ $12\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $12\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $25\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $50\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $15\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $100\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $100\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $50\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、ミコバクテリウム・スメグマチス
- 10 (*Mycobacterium smegmatis*) ATCC 607 に対し化合物(1)、(15)、(16)、(19)、(20)、(30)、(31)、(32)、(33)、(34)、(35)、(41)、(42)、(43)、(44)、(45)のMIC値はそれぞれ $6\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $15\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $15\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $6\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $15\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $6\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $6\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $6\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $15\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $6\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $15\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $6\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $15\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $25\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $15\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $6\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、 $2\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $6\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下を示し、本発明の化合物はグラム陽性菌および抗酸性菌に対して有用であることがわかった。
- 15
- 20 本発明の化合物によるチロシンキナーゼ阻害作用は、カーペンター (G. Carpenter) またはコーエン (S. Cohen) らのチロシンキナーゼ活性測定法 (ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. chem.)、254、4884 (1979) ; ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.)、257、1528 (1982))
- 25 を参考として測定した。

ヒト癌細胞由来樹立株 A-431 (ATCC CRL1555) を牛胎児血清 10 容量 %、ストレプトマイシン ($50\mu\text{g}/\text{ml}$)、ペ

(31)

ニシリン G (50 国際単位 / ml) およびカナマイシン (50 μ g / ml) を含有するダルベッコ変法イーグル培地 (日水製薬製) 中、37℃で 5% CO₂ 条件下で培養した。えられた細胞を上記のコーエンまたはカーペンターらの方法に準じて処理し、上皮細胞増殖因子受容体-チロシンキナーゼ複合体を含有する膜標品 (以下、膜標品と略記する) をえた。この膜標品を可溶化することなく以下の測定に用いた。

N-2-ヒドロキシエチルピペラジノ-N'-2-エタンスルホン酸緩衝液 (20 mM、pH 7.4)、MnCl₂ (1 mM)、牛血清アルブミン (7.5 μ g)、膜標品 (蛋白として 10 μ g) にジメチルスルホキシド (以下、DMSO という) に溶解した試料を加え、0℃で 5 分間インキュベーション後、上皮細胞増殖因子 (以下、EGF と略記する) 100 ng を加え、0℃で 15 分間インキュベーションした。ついで [γ -³²P] ATP (3000 Ci / mmol、0.1 μ Ci) を添加し、最終 70 μ l とし、さらに 0℃で 15 分間のインキュベーション後、反応液 50 μ l をワットマン 3 MM 濾紙 (ワットマン社製) に染みこませたのち、ただちに 10 重量 % トリクロロ酢酸 - 10 mM ピロリン酸ナトリウム水溶液で反応を停止した。濾紙を同液で十分に洗浄し、ついでエタノールで洗浄後、乾燥し、液体シンチレーション・カウンターを用いて濾紙に残存する放射能を測定し、この値を A とした。同時に対照として、EGF を添加しない反応、被験化合物を添加しない反応、および EGF と被験化合物とを添加しない反応を行ない、同様の測定を行ない、各 B、C および D とした。

チロシンキナーゼ阻害率は、下記の式により求めた。

(32)

$$\text{阻 害 率 (\%)} = \frac{(C-D)-(A-B)}{C-D} \times 100$$

第 7 表に本発明の化合物のチロシンキナーゼ阻害率を示す。この結果から本発明による化合物はチロシンキナーゼを強く阻害することがわかる。

5

〔以下余白〕

(33)

第 7 表

| 化合物 番 号 | 濃 度 * (μ M) | 阻 害 率 (%) | 化合物 番 号 | 濃 度 * (μ M) | 阻 害 率 (%) |
|------------|---------------------|--------------|------------|---------------------|--------------|
| 1 | 1 | 2 3 | 2 5 | 1 0 | 7 2 |
| 2 | 1 | 2 0 | 2 6 | 1 0 | 6 2 |
| 3 | 1 | 4 5 | 2 7 | 1 | 5 8 |
| 4 | 1 | 7 4 | 2 8 | 1 | 6 6 |
| 5 | 1 | 4 2 | 2 9 | 1 | 6 3 |
| 7 | 1 0 | 5 9 | 3 0 | 1 | 7 0 |
| 8 | 1 0 | 6 9 | 3 1 | 1 0 | 4 1 |
| 9 | 1 0 | 5 0 | 3 2 | 1 | 7 4 |
| 1 0 | 1 | 4 0 | 3 3 | 1 0 | 6 9 |
| 1 1 | 1 0 | 5 2 | 3 4 | 1 | 6 3 |
| 1 2 | 1 0 | 3 0 | 3 5 | 1 | 7 0 |
| 1 4 | 1 | 4 3 | 3 6 | 1 0 | 5 9 |
| 1 5 | 1 | 1 0 0 | 3 7 | 1 0 | 8 3 |
| 1 6 | 1 | 1 0 0 | 3 8 | 1 0 | 8 5 |
| 1 7 | 1 | 2 5 | 3 9 | 1 0 | 4 3 |
| 1 8 | 1 | 8 7 | 4 0 | 1 0 | 2 1 |
| 1 9 | 1 | 7 4 | 4 1 | 1 0 | 7 0 |
| 2 0 | 1 | 4 6 | 4 2 | 1 | 8 5 |
| 2 1 | 1 | 9 8 | 4 3 | 1 0 | 9 5 |
| 2 2 | 1 | 8 4 | 4 4 | 1 | 8 0 |
| 2 3 | 1 0 | 6 0 | 4 5 | 1 0 | 9 0 |
| 2 4 | 1 | 3 7 | | | |

*: 反応液中の被検化合物の濃度

(34)

また、本発明の化合物は紫外線吸収作用を有するが、この作用により生体における日光紅斑（一般には日焼けと称される）の防止、有機高分子材料（たとえばプラスチック、ゴム、塗料など）などの紫外線による劣化防止、あるいは写真画像の紫外線による変褪色防止などを目的とした紫外線吸収剤としての用途が期待される。

本発明の化合物の紫外線吸収スペクトルを、溶媒としてメタノールを用いた通常の方法により測定し、モル吸光係数を算出した。その結果を第8表に示す。この結果から本発明による化合物はかなり強く紫外線を吸収することがわかる。

【以下余白】

(35)

第 8 表

| 化合物番号 | $\lambda_{\max}(\text{nm})$ | モル吸光係数 |
|-------|-----------------------------|--------------------|
| 4 | 2 5 7 | 1.87×10^4 |
| | 3 6 1 | 1.80×10^4 |
| 1 5 | 2 7 1 | 2.04×10^4 |
| | 3 4 8 | 2.11×10^4 |
| 1 6 | 2 4 9 | 1.51×10^4 |
| | 3 4 7 | 2.40×10^4 |
| 1 8 | 3 0 4 | 1.87×10^4 |

(36)

モロニーネズミ白血病ウィルス (Moloney-Murine Leukemia Virus、以下M-MLV と略称する) 由来逆転写酵素を用いて以下に明らかにした。

本発明の化合物をDMSOに100mM となるように溶解し、
5 ついで該溶液をDMSO- 蒸留水混合液を用いて所定の濃度
にまで希釈し、被検化合物溶液として使用した。このと
きDMSOの濃度としては10%となるように、また反応開始
時におけるDMSOの最終濃度が1%となるようにDMSO- 蒸
留水の混合比を調節した。このように調製した被検化合
10 物溶液と、50mMトリス塩酸緩衝液 (pH8.8)、8mM MgCl₂、
30mM NaCl、50mMジチオスレイトール (和光純薬社製)、
0.2mM チミジン-5'-トリフォスフェート (ファルマシア
社製) および6U/ml M-MLV 由来逆転写酵素 (ファルマシ
ア社製) を含む溶液を37℃、30分間ブレインキューベ
15 ヲンし、ついで、10μg/ml ポリアデニン酸 (ビー・エ
ル・バイオケミカルズ社製)、0.01U/ml オリゴデオキ
シチミジル酸 (ファルマシア社製) および10μCi/ml
[メチル - ³H] チミジン-5'-トリフォスフェート (ア
マシヤム・ジャパン社製、47Ci/mmol) を加えたものを
20 反応液とし、これをさらに37℃、30分間インキューベ
ションしたのち、氷冷して反応を停止させた。

デオキシリボ核酸中に取り込まれた放射能は、リンチ
リルらの方法 (サイエンス (Science) 第170 巻、第447
~449 頁 (1967)) に準じて行なった。すなわち反応液
25 の一部をDE-81 濾紙 (ワットマン社製) に浸み込ませ、
つぎに、この濾紙を5重量% Na₂HPO₄ 溶液で3回洗浄し、
さらに蒸留水、エタノールで順次洗浄後、乾燥した。こ
の濾紙上に捕捉された画分に含まれる放射能を液体シン

(37)

チレーションカウンターを用いて計測し、被検溶液群の放射能値とした。被検溶液の代りに、被検化合物を含まないDMSO-蒸留水を用いて、前記と同様な操作を行ない、計測し、えられた値を対照群の放射能値とした。被検溶液のM-MLV逆転写酵素阻害率をつぎの阻害率算出式より求めた。

$$\text{阻 害 率 (\%)} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

A : 対照群放射能値

B : 被検溶液群放射能値

10 本発明の化合物のM-MLV由来逆転写酵素阻害活性の代表例を第9表に示す。この結果から、第1表で表わされる化合物はM-MLV由来逆転写酵素に対し強い阻害活性を示し、逆転写酵素をもつレトロウィルスに対して十分な生育阻害効果を発揮できることが期待される。

15

[以下余白]

(38)

第 9 表

| 化合物番号 | 濃度 * (μ M) | 阻害率 (%) |
|-------|-----------------|---------|
| 1 | 1 | 9.6 |
| 2 | 1 | 9.5 |
| 5 | 1.0 | 8.7 |
| 6 | 1.0 | 9.8 |
| 7 | 1 | 9.8 |
| 8 | 1 | 9.8 |
| 9 | 1 | 7.3 |
| 10 | 1.0 | 6.1 |
| 11 | 1 | 9.4 |
| 15 | 1.0 | 5.9 |
| 19 | 1 | 7.5 |
| 20 | 1.0 | 9.7 |
| 24 | 1 | 9.1 |
| 26 | 1.0 | 7.6 |
| 27 | 1 | 7.3 |
| 31 | 1.0 | 6.1 |
| 42 | 1.0 | 5.0 |

* : 反応溶液中の本発明の化合物の濃度

(急性毒性)

ICR 系雌性マウス (体重 23~28 g) を用い、1 群 6 匹とした。化合物 (1)~(45) を 0.2 % ツイーン 80 を含む 2.5 % アラビアゴム水溶液に懸濁したものを 0.1 ml / 10 g 体

(39)

重の割合で経口投与した。投与後2週間にわたり一般症状を観察して死亡例数/供試例数を求め、50%致死量LD₅₀ (mg/kg)を推定した。その結果、本発明の化合物(1)~(45)は500 mg/kg投与でも死亡例が観察されず、化合物(1)~(45)のLD₅₀は500 mg/kg以上であると推定され、低毒性であることがわかった。

(調剤および投与量)

本発明の抗アレルギー剤、5-リボキシゲナーゼ阻害剤、抗菌剤、チロシンキナーゼ阻害剤、紫外線吸収剤または逆転写酵素阻害剤の製剤としては、経口、経腸または非経口的投与による製剤のいずれをも選ぶことができる。具体的製剤としては錠剤、カプセル剤、細粒剤、シロップ剤、坐薬、軟膏剤、注射剤などをあげることができる。

本発明による抗アレルギー剤、5-リボキシゲナーゼ阻害剤、抗菌剤、チロシンキナーゼ阻害剤、紫外線吸収剤または逆転写酵素阻害剤の製剤の担体としては、経口、経腸、その他非経口的に投与するために適した有機または無機の固体または液体の、通常は不活性な薬理学的に許容される担体材料が用いられる。具体的には、たとえば結晶性セルロース、ゼラチン、乳糖、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、タルク、植物性脂肪および油脂、動物性脂肪および油脂、ガムならびにポリアルキレングリコールがある。製剤中の担体に対する本発明の抗アレルギー剤、5-リボキシゲナーゼ阻害剤、抗菌剤、チロシンキナーゼ阻害剤、紫外線吸収剤または逆転写酵素阻害剤に有効成分として含まれる一般式(I)で表わされる本発明の化合物の割合は0.2~100%の間で変化させることができる。

(40)

また、本発明による抗アレルギー剤、5-リボキシゲナーゼ阻害剤、抗菌剤、チロシンキナーゼ阻害剤、紫外線吸収剤または逆転写酵素阻害剤は、これと両立性の他の抗アレルギー剤、5-リボキシゲナーゼ阻害剤、抗菌剤、チロシンキナーゼ阻害剤、紫外線吸収剤、逆転写酵素阻害剤、その他の医薬を含むことができる。このばあい本発明の抗アレルギー剤、5-リボキシゲナーゼ阻害剤、抗菌剤、チロシンキナーゼ阻害剤、紫外線吸収剤または逆転写酵素阻害剤がその製剤中の主成分でなくてもよいことはいうまでもない。

本発明による抗アレルギー剤、5-リボキシゲナーゼ阻害剤、抗菌剤、チロシンキナーゼ阻害剤、紫外線吸収剤または逆転写酵素阻害剤は、一般に所望の作用が副作用を伴うことなく達成される投与量で投与される。

その具体的な値は医師の判断で決定されるべきであるが、有効成分である本発明の一般式(I)で表わされる化合物に換算して一般に成人1日当り10mg~10g、好ましくは20mg~5g程度で投与されるのが普通であろう。

なお、本発明の抗アレルギー剤、5-リボキシゲナーゼ阻害剤、抗菌剤、チロシンキナーゼ阻害剤、紫外線吸収剤または逆転写酵素阻害剤は有効成分としての一般式(I)の化合物で1mg~5g、好ましくは3mg~1gの単位の薬学的製剤として投与することができる。

つぎに本発明を実施例をあげて具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に制限されるものではない。

実施例1 (化合物(1)の合成)

3,5-ジフェニル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド1.87gとローダニン0.82gとをベンゼン100 mlに溶解し、ピ

(41)

ペリジン 0.1 ml と酢酸 0.5 ml とを加え、ディーン・スターク装置を用いて、生成する水を除去しながら 5 時間加熱還流した。冷却後、析出結晶を濾別し、ベンゼン／アセトン混合溶媒より晶析し、化合物 (1) を 1.2 g (収率 62 %) えた。

えられた化合物 (1) の融点および元素分析値を第 1 表に示す。また、えられた化合物 (1) の $^1\text{H-NMR}$ および IR で分析した結果を第 2 表に示す。

実施例 2 (化合物 (4) の合成)

8,5-ジベンジル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド 1.51 g とオキシインドール 0.67 g とをベンゼン 70 ml に溶解し、ピペリジン 0.1 ml と酢酸 0.5 ml を加え、ディーン・スターク装置を用いて、生成する水を除去しながら 5 時間加熱還流した。冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム 200 ml に溶解し、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下クロロホルムを留去し、残渣をエタノールより晶析し、化合物 (4) を 800 mg (収率 29 %) えた。

えられた化合物 (4) の融点および元素分析値を第 1 表に示す。また、えられた化合物 (4) の $^1\text{H-NMR}$ および IR で分析した結果を第 2 表に示す。

実施例 3 (化合物 (5) の合成)

8,5-ジベンジル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド 0.61 g と 2H-1,4-ベンゾチアジン-3(4H)-オン-1,1-ジオキシド 0.39 g とをベンゼン 70 ml に溶解し、ピペリジン 0.1 ml と酢酸 0.5 ml を加え、ディーン・スターク装置を用いて、生成する水を除去しながら 5 時間加熱還流した。冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (担体 : シリカゲル) にかけて、クロロホルム／メ

(42)

タノール (98/2:V/V) にて溶出した。目的化合物を含む画分を濃縮し、残渣をベンゼンより晶析し、化合物(5)を180 mg (収率19%) えた。

えられた化合物(5)の融点および元素分析値を第1表に示す。また、えられた化合物(5)の $^1\text{H-NMR}$ およびIRで分析した結果を第2表に示す。

実施例4 (化合物(7)の合成)

5-フェニルチオメチルプロトカテキュアルデヒド2.6 g、ローダニン1.33 g およびピペリジン 0.1 ml と酢酸 0.5 ml をベンゼン100 ml 中に加え、ディーン-スターク装置を用いて、生成する水を除去しながら5時間加熱還流した。冷却後、析出結晶を濾取し、エタノールから再結晶して化合物(7)を2.78 g (収率74%) えた。

えられた化合物(7)の融点および元素分析値を第1表に示す。また、えられた化合物(7)の $^1\text{H-NMR}$ およびIRで分析した結果を第2表に示す。

実施例5 (化合物(11)の合成)

5-フェニルチオメチルプロトカテキュアルデヒド0.78 g とオキシインドール0.4 g をベンゼン70 ml に溶解し、ピペリジン 0.1 ml と酢酸 0.5 ml を加え、ディーン-スターク装置を用い、生成する水を除去しながら5時間加熱還流した。冷却後、析出結晶を濾取し、ベンゼンで洗い、ベンゼン/アセトン混合溶媒より再結晶し、化合物(11)を1.0 g (収率90%) えた。

えられた化合物(11)の融点および元素分析値を第1表に示す。また、えられた化合物(11)の $^1\text{H-NMR}$ およびIRで分析した結果を第2表に示す。

実施例6 (化合物(12)の合成)

(43)

3-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-5-フェニルチオメ
チルベンズアルデヒド0.7 gとオキシインドール0.27 g
を上記実施例1と同様の方法で縮合させ、えられた残渣
をカラムクロマトグラフィー（担体：シリカゲル）にか
5 け、クロロホルム／メタノール（98／2：v/v）混合溶媒
にて溶出した。目的化合物を含む画分を減圧濃縮後、エ
タノールより晶析し、化合物(12)を0.62 g（収率66%）え
た。

えられた化合物(12)の融点および元素分析値を第1表に
10 示す。また、えられた化合物(12)の¹H-NMRおよびIRで分
析した結果を第2表に示す。

実施例7（化合物15の合成）

3,5-ジフェニル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド2.90
gとα-シアノアセトアミド840 mgをベンゼン200 mlに
15 溶解し、ピペリジン0.1 mlと酢酸0.5 mlを加え、ディ
ーンスターク装置を用いて、生成する水を除去しながら
5時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去後、残渣をカラ
ムクロマトグラフィー（担体：シリカゲル）にかけ、ク
ロロホルム／メタノール（98／2：V/V）混合溶媒にて溶
20 出した。目的化合物を含む画分を濃縮し、残渣をベンゼ
ン／アセトン混合溶媒より晶析し、化合物(15)を11.15g
（収率82%）えた。

えられた化合物(15)の融点および元素分析値を第1表に
示す。また、えられた化合物(15)の¹H-NMRおよびIRで分
25 析した結果を第2表に示す。

実施例8（化合物(17)の合成）

3,5-ジベンジル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド760
mgとα-トリフェニルホスホラニリデン-γ-ブチロラ

(44)

クトン1.04gをアセトニトリル50ml中に加え、80℃で一晩加熱攪拌した。冷却後、析出結晶を分別し、エタノールより晶析し、化合物(7)を450 mg (収率48%)えた。

えられた化合物(7)の融点および元素分析値を第1表に示す。また、えられた化合物(7)の¹H-NMRおよびIRで分析した結果を第2表に示す。

実施例9 (化合物(8)の合成)

水素化ナトリウム0.6gを乾燥ベンゼン50mlに窒素雰囲気下で懸濁し、3,5-ジベンジル-4-メトキシメトキシベンズアルデヒド1.73gおよびN-アセチルピロリドン1.27gをベンゼン20mlに溶解したものを滴下後、50℃で一晩加熱攪拌した。冷却後、反応液を氷水中に加え、クロロホルムで抽出し、減圧下溶媒を留去した。えられた残渣を乾燥塩化メチレン50mlに溶解し、トリフルオロ酢酸4mlを加え、室温下3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(担体:シリカゲル)にかけ、クロロホルム/メタノール(98/2:V/V)混合溶媒にて溶出した。目的化合物を含む画分を濃縮し、残渣をエタノールより晶析し、化合物(8)を450 mg (収率21%)えた。

えられた化合物(8)の融点および元素分析値を第1表に示す。また、えられた化合物(8)の¹H-NMRおよびIRで分析した結果を第2表に示す。

実施例10 (化合物(9)の合成)

3,5-ジフェニル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド1.87gと1-フェニル-3,5-ピラゾリジンジオン0.88gをベンゼン100mlに溶解し、ピペリジン0.1mlと酢酸0.5mlを加え、ディーン-スターク装置を用いて、生成する水を

(45)

除去しながら5時間加熱還流した。冷却後、析出結晶を
5 濾別し、エタノールより晶析し、化合物(9)を600 mg (収
率28%)えた。

えられた化合物(9)の融点および元素分析値を第1表に
5 示す。また、えられた化合物(9)の¹H-NMRおよびIRで分
析した結果を第2表に示す。

実施例11 (化合物(9)の合成)

3,5-ジフェニル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド1.37
g、ローダニン0.82gおよびピペリジン0.1mlおよび酢
10 酸0.5mlをベンゼン100 ml中に加え、ディーン-スター
ク装置を用いて生成する水を除去しながら5時間加熱還
流した。析出結晶を濾取し、乾燥後、ベンジルアミン
1.1 mlとともにエタノール50 ml中で5時間加熱還流した。
冷却後、減圧下溶媒を留去し、えられた残渣をカラムク
15 ロマトグラフィー(担体:シリカゲル)にかけ、クロロ
ホルム/メタノール(100/2:V/V)混合溶媒にて溶出し
た。目的化合物を含む画分を減圧濃縮後、エタノールよ
り晶析し、化合物(9)を0.60g (収率28%)えた。

えられた化合物(9)の融点および元素分析値を第1表に
20 示す。また、えられた化合物(9)の¹H-NMRおよびIRで分
析した結果を第2表に示す。

実施例12 (化合物(9)の合成)

3,5-ジベンジル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド3.02
g、ローダニン1.33gおよびピペリジン0.1mlと酢酸
25 0.5mlをベンゼン100 ml中に加え、ディーン-スターク
装置を用いて生成する水を除去しながら5時間加熱還流
した。析出結晶を濾取し、乾燥後、ベンジルアミン2.2
mlとともにエタノール100 ml中で5時間加熱還流した。

(46)

冷却後、減圧下溶媒を留去し、えられた残渣をカラムクロマトグラフィー（担体：シリカゲル）にかけ、クロロホルム／メタノール（100 / 2 : v/v）混合溶媒にて溶出した。目的化合物を含む画分を減圧濃縮後、エタノールより晶析し、化合物⑧を2.0g（収率41%）えた。

えられた化合物⑧の融点および元素分析値を第1表に示す。また、えられた化合物⑧の¹H-NMRおよびIRで分析した結果を第2表に示す。

実施例13 （化合物⑧の合成）

5-フェニルチオメチルエチルバニリンとローダニンとから上記と同様の縮合反応によってえられた5-(3-エトキシ-4-ヒドロキシ-5-フェニルチオメチルベンジリデン)-ローダニン4.04gとベンジルアミン2.2mlをエタノール100ml中に加え、5時間加熱還流した。冷却後、減圧下溶媒留去し、えられた残渣をカラムクロマトグラフィー（担体：シリカゲル）にかけ、クロロホルムにて溶出した。目的化合物を含む画分を減圧濃縮後、エタノールより晶析し、化合物⑧を1.98g（収率38%）えた。

えられた化合物⑧の融点および元素分析値を第1表に示す。また、えられた化合物⑧の¹H-NMRおよびIRで分析した結果を第2表に示す。

実施例14 （化合物⑧の合成）

3-n-ブチロキシ-4-ヒドロキシ-5-ベンジルベンズアルデヒドとローダニンとから上記と同様の縮合反応によってえられた5-(3-n-ブチロキシ-4-ヒドロキシ-5-ベンジルベンジリデン)-ローダニン0.80gとベンジルアミン0.44mlとをエタノール50ml中に加え、5時間加熱還流した。冷却後、減圧下溶媒を留去し、えられた残渣をカ

(47)

ラムクロマトグラフィー（担体：シリカゲル）にかけ、クロロホルム／メタノール（10/1：v/v）混合溶媒にて溶出した。目的化合物を含む画分を減圧濃縮後、エタノールより晶析し、化合物(30)を0.72g（収率76%）えた。

- 5 えられた化合物(30)の融点および元素分析値を第1表に示す。また、えられた化合物(30)の $^1\text{H-NMR}$ およびIRで分析した結果を第2表に示す。

実施例15 （化合物(33)の合成）

- 5-(3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンジリデン)
10 - ローダニン966mg をエタノール30mlに溶解し、ベンジ
ルアミン624mgを加え、5時間加熱還流した。エタノールを減圧留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、水洗後、濃縮乾固した。カラムクロマトグラフィー（担体：シリ
15 カゲル）にかけ、クロロホルムにて溶出し、目的化合物
を含む画分を分取し、濃縮、乾燥し、化合物(33)を660
mg（収率56%）えた。

えられた化合物(33)の融点および元素分析値を第1表に示す。また、えられた化合物(33)の $^1\text{H-NMR}$ およびIRで分析した結果を第2表に示す。

20 実施例16 （化合物(34)の合成）

- 5-(3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンジリデン)
- ローダニン988mg をエタノール30mlに溶解し、フェネ
チルアミン726mgを加え、12時間加熱還流した。エタノールを減圧留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、水洗
25 後カラムクロマトグラフィー（担体：シリカゲル）にかけ、クロロホルムにて溶出し、目的化合物を含む画分を分取し、濃縮、乾燥し、さらにベンゼンより晶析し、化合物(34)を600mg（収率68%）えた。

えられた化合物(34)の融点および元素分析値を第1表に示す。また、えられた化合物(34)の $^1\text{H-NMR}$ および IR で分析した結果を第2表に示す。

5 5-(3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンジリデン)
-ローダニン 988mg をエタノール 30ml に溶解し、p-フル
10 オロベンジルアミン 773mg を加え、7 時間加熱還流した。
エタノールを減圧留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、
水洗後、カラムクロマトグラフィー（担体：シリカゲル）
10 につけ、クロロホルムにて溶出し、目的化合物を含む画
分を分取し、濃縮、乾燥し、化合物 (35) を 660mg（収率
52%）えた。

えられた化合物(35)の融点および元素分析値を第1表に示す。また、えられた化合物(35)の $^1\text{H-NMR}$ および IR で分析した結果を第2表に示す。

5-(3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンジリデン)-
-ローダニン 986mg をエタノール 30ml に溶解し、p-メチ
ルベンジルアミン 728mg を加え、12時間加熱還流した。
20 エタノールを減圧留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、
水洗後、カラムクロマトグラフィー（担体：シリカゲル）
にかけ、クロロホルムにて溶出し、目的化合物を含む画
分を分取し、濃縮、乾燥し、ベンゼンより晶析し、化合
物 (39) を 900mg （収率 30%）えた。

25 えられた化合物(39)の融点および元素分析値を第1表に示す。また。えられた化合物(39)の $^1\text{H-NMR}$ および IR で分析した結果を第2表に示す。

実施例 19 (化合物(41)の合成)

(49)

5-(3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンジリデン)
-ローダニン 966mg をエタノール 30ml に溶解し、p-アミ
ノスルホニルベンジルアミン塩酸塩 681mg およびトリエ
チルアミン 606mg を加え、6 時間加熱還流した。エタノ
ールを減圧留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、水洗
後カラムクロマトグラフィー（担体：シリカゲル）にか
け、クロロホルム／エタノール（9/1:v/v）混合溶媒にて
溶出し、目的化合物を含む画分を分取し、濃縮、乾燥し、
化合物（41）を 400mg（収率 27%）えた。

えられた化合物（41）の融点および元素分析値を第 1 表
に示す。また、えられた化合物（41）の $^1\text{H-NMR}$ および IR
で分析した結果を第 2 表に示す。

実施例 20（化合物（42）の合成）

5-(3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンジリデン)
-ローダニン 1.61g をエタノール 30ml に溶解し、p-アミ
ノベンジルアミン 1.30g を加え、5 時間加熱還流した。
エタノールを減圧留去し、残渣をクロロホルムより晶析
し、化合物（42）を 570mg（収率：56%）えた。

えられた化合物（42）の融点および元素分析値を第 1 表
に示す。また、えられた化合物（42）の $^1\text{H-NMR}$ および IR
で分析した結果を第 2 表に示す。

実施例 21（化合物（44）合成）

5-(3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンジリデン)
-ローダニン 966mg をエタノール 30ml に溶解し、2-アミ
ノメチルチオフェン 707mg を加え、3 時間加熱還流した。
エタノールを減圧留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、
水洗後、カラムクロマトグラフィー（担体：シリカゲル）
にかけ、クロロホルムにて溶出し、目的化合物を含む画

(50)

分を分取し、濃縮、乾燥し、化合物(44)を300mg (収率24%)えた。

えられた化合物(44)の融点および元素分析値を第1表に示す。また、えられた化合物(44)の¹H-NMRおよびIR
5 5で分析した結果を第2表に示す。

実施例22 (化合物(45)の合成)

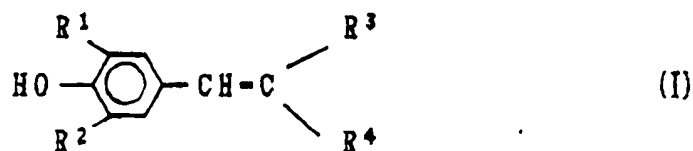
5-(3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンジリデン)-
-ローダニン968mgをエタノール30mlに溶解し、2-アミ
ノメチルピリジン848mgを加え、4時間加熱還流した。
10 エタノールを減圧留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、
水洗後カラムクロマトグラフィー(担体:シリカゲル)
にかけ、クロロホルム/エタノール(20/1: v/v)混合溶
媒にて溶出し、目的化合物を含む画分を分取し、濃縮、
乾燥し、化合物(45)を200mg (収率17%)えた。



15 えられた化合物(45)の融点および元素分析値を第1表
に示す。また、えられた化合物(45)の¹H-NMRおよびIR
で分析した結果を第2表に示す。

(51)

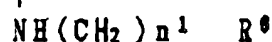
請求の範囲


1. 一般式(I):



(式中、 R^1 および R^2 が同一または相異なるフェニル基、ベンジル基またはフェネチル基を示すか、
 または R^1 が R^5 O- (式中、 R^5 は水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基またはベンジル基を示す) で表わされる基を示し R^2 がベンジル基または PhSCH_2 基を示すときは、 R^3 と R^4 とはたがいに結合して
 $-\text{CONH-CS-S-}$ 、 $-\text{CONH}$ 、 $-\text{CONH}$  SO_2-

または $-\text{CO-N-C-S-}$ (式中、 R^6 は、





 (X^1) $_{n_1}$ (式中、 X^1 は水素原子、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、 R^7 O- (式中、 R^7 はメチル基またはエチル基を示す) で表わされるアルコキシ基、ニトロ基、アミノスルホニル基またはアミノ基を示し、 n_1 は 1 または 2 を示す) で表わされる基、ビリジル基、フリル基またはチエニル基を示し、 n_1 は 0 ~ 3 の整数を示す) で表わされる基を示し;
 R^1 および R^2 が同一または相異なるフェニル基、ベンジル基またはフェネチル基を示すか、
 または R^1 が R^5 O- (式中、 R^5 は前記と同じ) で表わされる基を示し R^2 がベンジル基を示すときは、

(52)

R^3 はシアノ基を示し R^4 はカルバモイル基を示すか、または R^3 と R^4 とはたがいに結合して $-CO-Y-CH_2CH_2-$ (式中、 Y は酸素原子または $-NH-$ を示す) で表わされる基または $-CO-\underset{\text{Ph}}{\underset{|}{N}}-NH-CO-$ を示し ;

5 R^1 および R^2 が同一または相異なる炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を示すときは、 R^3 と R^4 とはたがいに結合して $-CO-N-\underset{\text{NH}(CH_2)_{n^1}}{\underset{|}{C}}-S-$ (式中、 n^1 および R^6 は前記と同じ) で表わされる基を示す)

10 で表わされるヒドロキシステレン誘導体またはその塩。

2. R^1 および R^2 が同一または相異なるフェニル基、ベンジル基またはフェネチル基であるか、または R^1 が R^5 O- (式中、 R^5 は前記と同じ) で表わされる基であり R^2 がベンジル基または $PhSCH_2$ 基であり、 R^3 と R^4 とがたがいに結合して $-CONH-CS-S-$ 、 $-CONH$ 、 $-CONH$  SO_2- または

$-CO-N-\underset{\text{NH}(CH_2)_{n^1}}{\underset{|}{C}}-S-$ (式中、 n^1 および R^6 は前記と同じ) で表わされる基である請求項 1 記載のヒドロキシステレン誘導体またはその塩。

20 3. R^1 および R^2 が同一または相異なるフェニル基、ベンジル基またはフェネチル基であるか、または R^1 が R^5 O- (式中、 R^5 は前記と同じ) で表わされる基であり、 R^2 がベンジル基であり、 R^3 がシアノ基であり、 R^4 がカルバモイル基であるか、ま

(53)

たは R^3 と R^4 とがたがいに結合して $-CO-Y-CH_2CH_2-$
 (式中、 Y は前記と同じ) で表わされる基または
 $-CO-\underset{\text{Ph}}{\underset{|}{N}}-NH-CO-$ である請求項 1 記載のヒドロキ

シスチレン誘導体またはその塩。

- 5 4. R^1 および R^2 が同一または相異なる炭素数 1 ~
 3 のアルキル基であり、 R^3 と R^4 とがたがいに結
 合して $-CO-N-\underset{\text{NH}(CH_2)_{n_1}}{\underset{|}{C}}-S-$ (式中、 n^1 および R^6

は前記と同じ) で表わされる基である請求項 1 記載
 のヒドロキシシスチレン誘導体またはその塩。

- 10 5. 請求項 1 記載のヒドロキシシスチレン誘導体または
 その薬理学的に許容される塩を有効成分とする抗ア
 レルギー剤。

- 15 8. 請求項 1 記載のヒドロキシシスチレン誘導体または
 その薬理学的に許容される塩を有効成分とする 5-リ
 ボキシゲナーゼ阻害剤。

7. 請求項 1 記載のヒドロキシシスチレン誘導体または
 その薬理学的に許容される塩を有効成分とする抗菌
 剤。

- 20 8. 請求項 1 記載のヒドロキシシスチレン誘導体または
 その薬理学的に許容される塩を有効成分とするチロ
 シンキナーゼ阻害剤。

9. 請求項 1 記載のヒドロキシシスチレン誘導体または
 その薬理学的に許容される塩を有効成分とする紫外
 線吸収剤。

- 25 10. 請求項 1 記載のヒドロキシシスチレン誘導体または
 その薬理学的に許容される塩を有効成分とする逆転

(54)

写醇素阻害剂。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/JP88/00254

| | | |
|--|---|-------------------------------------|
| I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) * | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl ⁴ C07C121/75, 120/00, C07D207/38, 231/36, 277/36, 307/32, A61K7/42, 31/275, 31/34, 31/425, C09K3/00, C12N9/99 | | |
| II. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum Documentation Searched * | | |
| Classification System | Classification Symbols | |
| IPC | C07C121/75, 120/00, C07D207/38, 231/36, 277/36, 307/32, A61K7/42, 31/275, 31/34, 31/425, C09K3/00, C12N9/99 | |
| Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched * | | |
| III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT * | | |
| Category * | Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹² | Relevant to Claim No. ¹³ |
| P | JP, A, 62-111962 (Kanegafuchi Chemical Industry Co., Ltd.) 22 May 1987 (22. 05. 87) & EP, A, 211363 | 1-10 |
| Y | JP, A, 62-39523 (Kanegafuchi Chemical Industry Co., Ltd.) 20 February 1987 (20. 02. 87) (Family: none) | 1-8, 10 |
| Y | JP, A, 62-39522 (Kanegafuchi Chemical Industry Co., Ltd.) 20 February 1987 (20. 02. 87) (Family: none) | 1-8, 10 |
| Y | JP, A, 58-79920 (Kanegafuchi Chemical Industry Co., Ltd.) 13 May 1983 (13. 05. 83) (Family: none) | 1-4 |
| Y | JP, A, 49-103929 (Sumitomo Chemical Co., Ltd.) | 1-4, 9 |
| <p>* Special categories of cited documents: ¹⁴</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p> | | |
| IV. CERTIFICATION | | |
| Date of the Actual Completion of the International Search | Date of Mailing of this International Search Report | |
| June 1, 1988 (01. 06. 88) | June 13, 1988 (13. 06. 88) | |
| International Searching Authority | Signature of Authorized Officer | |
| Japanese Patent Office | | |

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

| | | |
|--|---|---------|
| A | <p>2 October 1974 (02. 10. 74) & NL, A, 7401297 & DE, A, 2402197 & FR, A, 2216336 & US, A, 3912519 & GB, A, 1437551 & DE, A, 2402197 & CA, A, 1014464 & NL, A, 156744</p> <p>JP, A, 60-237033 (Imperial Chemical Industries P.L.C.) 25 November 1985 (25. 11. 85) & EP, A, 154528 & NO, A, 8500887 & AU, A, 8539446 & DK, A, 8501048 & FI, A, 8500888 & ZA, A, 8501268 & PT, A, 80075 & HU, A, T38087 & ES, A, 8701139 & ES, A, 8706596</p> | 1-8, 10 |
| V. <input type="checkbox"/> OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE¹⁰ | | |
| <p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Claim numbers _____ because they relate to subject matter¹¹ not required to be searched by this Authority, namely:</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Claim numbers _____ because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out¹², specifically:</p> | | |
| VI. <input type="checkbox"/> OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING¹³ | | |
| <p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:</p> <p>3. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims: it is covered by claim numbers:</p> <p>4. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.</p> <p>Remark on Protest</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by applicant's protest.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p> | | |

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

A

JP, A, 60-215636 (Rhône-Poulenc Santé)
29 October 1985 (29. 10. 85)
& FR, A, 2561641 & EP, A, 161132
& US, A, 4594460 & CA, A, 1217779
& EP, A, 161132 & DE, A, 3560180

1-4

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹⁹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers because they relate to subject matter ²⁰ not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim numbers because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out ²¹, specifically:

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.

2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国 際 調 査 報

国際調査報告PCT/JP 88/ 00254

| | | |
|---|--|----------|
| I. 発明の属する分野の分類 | | |
| 国際特許分類 (IPC) Int. Cl. ⁴ C07C121/75, 120/00, C07D207/38, 231/36, 277/36, 307/32, A61K7/42, 31/275, 31/34, 31/425, C09K3/00, C12N9/99 | | |
| II. 国際調査を行った分野 | | |
| 調査を行った最小限資料 | | |
| 分類体系 | 分類記号 | |
| IPC | C07C121/75, 120/00, C07D207/38, 231/36, 277/36, 307/32, A61K7/42, 31/275, 31/34, 31/425, C09K3/00, C12N9/99 | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行ったもの | | |
| III. 関連する技術に関する文献 | | |
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 請求の範囲の番号 |
| P | JP, A, 62-111962 (鐘淵化学工業株式会社) 22. 5月, 1987 (22. 05. 87) & EP, A, 211363 | 1-10 |
| Y | JP, A, 62-39523 (鐘淵化学工業株式会社) 20. 2月, 1987 (20. 02. 87) (ファミリーなし) | 1-8, 10 |
| Y | JP, A, 62-39522 (鐘淵化学工業株式会社) 20. 2月, 1987 (20. 02. 87) (ファミリーなし) | 1-8, 10 |
| Y | JP, A, 58-79920 (鐘淵化学工業株式会社) 13. 5月, 1983 (13. 05. 83) (ファミリーなし) | 1-4 |
| Y | JP, A, 49-103929 (住友化学工業株式会社) 2. 10月, 1974 (02. 10. 74) & NL, A, 7401297 & DE, A, 2402197 & FR, A, 2216336 & US, A, 3912519 | 1-4, 9 |
| <p>*引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に拠る文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって冒険である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリーの文献</p> | | |
| IV. 証 証 | | |
| 国際調査を完了した日 | 国際調査報告の発注日 | |
| 01. 06. 88 | 13.06.88 | |
| 国際調査機関 | 依頼のある職員 | 4H 7327 |
| 日本国特許庁 (ISA/JP) | 特許庁審査官 | 葛 和 清 司 |

第2ページから続く情報

| | | |
|---|--|---------|
| A | <p>(I欄の続き)</p> <p>& GB, A, 1437551 & DE, A, 2402197 & CA, A, 1014464 & NL, A, 156744</p> <p>JP, A, 60-237033 (インペリアル・ケミカル・インダストリーズ・ピーエルシー) 25.11月, 1985 (25.11.85) & EP, A, 154528 & NO, A, 8500887 & AU, A, 8539446 & DK, A, 8501048 & FI, A, 8500888 & ZA, A, 8501268 & PT, A, 80075 & HU, A, T38087 & ES, A, 8701139 & ES, A, 8706596</p> | 1-8, 10 |
| <p>V. <input type="checkbox"/> 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見</p> | | |
| <p>次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。</p> <p>1. <input type="checkbox"/> 請求の範囲 _____ は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。</p> <p>2. <input type="checkbox"/> 請求の範囲 _____ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。</p> <p>3. <input type="checkbox"/> 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲でありかつPCT規則6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。</p> | | |
| <p>VI. <input type="checkbox"/> 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見</p> | | |
| <p>次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。</p> <p>1. <input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。</p> <p>2. <input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。 請求の範囲 _____</p> <p>3. <input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。 請求の範囲 _____</p> <p>4. <input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。</p> <p>追加手数料異議の申立てに関する注意</p> <p><input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。</p> <p><input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。</p> | | |

| Ⅲ. 関連する技術に関する文献 (第2ページからの続き) | | |
|------------------------------|---|----------|
| 引用文献番号 | 引用文献名及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 請求の範囲の番号 |
| A | <p>JP, A. 60-215636 (ローン・ブーラン・サント) 29. 10月. 1985 (29. 10. 85) & FR, A. 2561641 & EP, A. 161132 & US, A. 4594460 & CA, A. 1217779 & EP, A. 161132 & DE, A. 3560180</p> | 1-4 |